

Bibliographic Fields**Document Identity**

(19)【発行国】
日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】
公開特許公報(A)

(11)【公開番号】
特開平5-7344

(43)【公開日】
平成5年(1993)1月14日

Public Availability

(43)【公開日】
平成5年(1993)1月14日

Technical

(54)【発明の名称】
撮像装置

(51)【国際特許分類第5版】
H04N 5/335 P 8838-5C
5/232 Z 9187-5C
7/137 Z 4228-5C

【請求項の数】
1

【全頁数】
5

Filing

【審査請求】
未請求
(21)【出願番号】
特願平3-148438
(22)【出願日】
平成3年(1991)6月20日

Parties**Applicants**

(71)【出願人】
【識別番号】

(19) [Publication Office]
Japan Patent Office (JP)
(12) [Kind of Document]
Unexamined Patent Publication (A)
(11) [Publication Number of Unexamined Application]
Japan Unexamined Patent Publication Hei 5- 7344
(43) [Publication Date of Unexamined Application]
1993 (1993) January 14*

(43) [Publication Date of Unexamined Application]
1993 (1993) January 14*

(54) [Title of Invention]
IMAGE PICKUP APPARATUS
(51) [International Patent Classification, 5th Edition]
H04N 5/335 P 8838-5C
5/232 Z 9187-5C
7/137 Z 4228-5C
[Number of Claims]
1
[Number of Pages in Document]
5

[Request for Examination]
Unrequested
(21) [Application Number]
Japan Patent Application Hei 3- 148438
(22) [Application Date]
1991 (1991) June 20*

(71) [Applicant]
[Identification Number]

000001007

【氏名又は名称】

キヤノン株式会社

【住所又は居所】

東京都大田区下丸子3丁目30番2号

Inventors

(72)【発明者】

【氏名】

辰巳 晋吾

【住所又は居所】

東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内

Agents

(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】

丹羽 宏之 (外1名)

Abstract

(57)【要約】

【目的】

回路規模を増すことなく、固体撮像素子の画素の欠陥を補間する。

【構成】

固体撮像素子2の出力が正常な領域(欠陥の無い期間)は、予測符号化器7のスイッチ7-8はaの側に接続されており、正常な予測符号化(データ圧縮)が行われる。

画素の欠陥のタイミングになると、スイッチ7-8はbの側に接続されデジタルデータの"0"が予測符号化器7のループに供給される。

即ち、欠陥のタイミングで現在の信号 x_n と1ライン前の同じタイミングの信号 x_{n-1} との差が"0"とされ、前値による補間が行われる。

このように、予測符号化器7にスイッチ7-8を設けるだけで欠陥の補間ができる。

000001007

[Name]

CANON INC. (DB 69-054-9662)

[Address]

Tokyo Ota-ku Shimomaruko 3-30-2

(72) [Inventor]

[Name]

Tatsumi Shin *

[Address]

Tokyo Ota-ku Shimomaruko 3-30-2 Canon Inc. (DB 69-054-9662) *

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Patent Attorney]

[Name]

Tanba Hiroyuki (1 other)

(57) [Abstract]

[Objective]

defect of pixel of solidstate image-taking element interpolation is done without increasing circuit scale .

[Constitution]

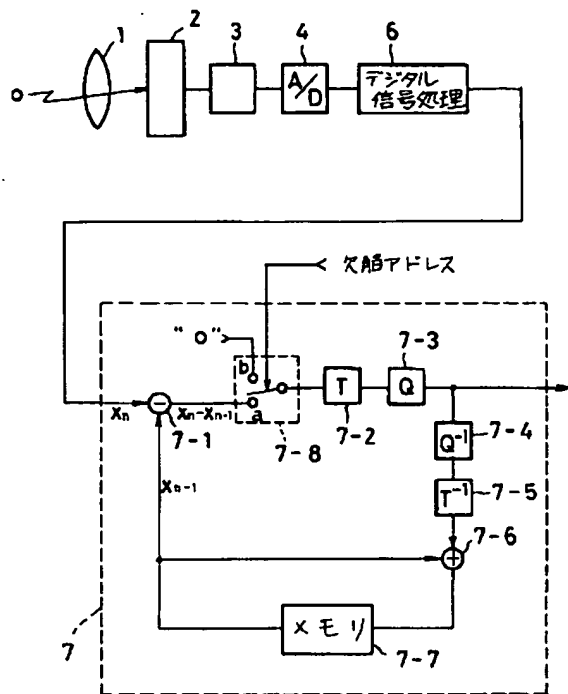
Output of solidstate image-taking element 2 as for normal region (time which does not have defect), as for switch 7-8 of predictive coding vessel 7 is connected by side of a, normal predictive coding (data compression) is done.

When it becomes timing of defect of pixel , switch 7-8 is disconnected by side of b and " 0 " of digital data is supplied to loop of predictive coding vessel 7.

Namely, difference of signal x_{n-1} of same timing before present signal x_n and 1 line makes " 0 " with timing of defect , interpolation is done at front value.

this way, just provides switch 7-8 is produced interpolation of the defect to predictive coding vessel 7.

実施例のブロック図



Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

固体撮像素子と、該固体撮像素子の出力をアナログ-デジタル変換する A-D 変換器と、該 A-D 変換器の出力情報を圧縮する圧縮器とを備える撮像装置において、前記圧縮器は、現在値と予測値の差情報を符号化する予測符号化器であって、前記固体撮像素子の欠陥のタイミングで前記差情報を零情報に切り換える切換器を有するものであることを特徴とする撮像装置。

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、固体撮像素子を用いた撮像装置に関し、特にその画素の欠陥の補間及び情報圧縮に関するものである。

[Claim(s)]

[Claim 1]

In image pickup apparatus which has compressor which compresses output information of the A-Dcodec and said A-Dcodec which output of solidstate image-taking element and said solidstate image-taking element the analog -digital are converted, as for aforementioned compressor , with predictive coding vessel which difference information of current value and estimated value coding is done, image pickup apparatus . which designates that it is something which possesses the switch which changes aforementioned difference information to zero information with timing of defect of aforementioned solidstate image-taking element as feature

[Description of the Invention]

[0001]

[Field of Industrial Application]

this invention regards image pickup apparatus which uses solidstate image-taking element , it is a interpolation of the defect of especially pixel and something regarding information compression .

【0002】

【従来の技術】

図 2 は、従来のこの種撮像装置のブロック図である。

図示のように、被写体からの光 o は、レンズ 1 を経て固体撮像素子 2 に至る。

固体撮像素子 2 では被写体からの光情報を電気信号に光電変換して、アナログ処理部 3 へ出力する。

アナログ処理部 3 では、固体撮像素子 2 からの信号に処理(ノイズ除去、レベル変換等)を施した後、A-D 変換器 4 へ信号を送る。

A-D 変換器 4 でアナログ信号をデジタル信号に変換した後、欠陥補正器 5 で固体撮像素子 2 の欠陥を補間する。

欠陥補正器 5 の出力は、デジタル信号処理器 6 に送られ、必要な信号処理(例えば、 γ 補正、 f 特補正等)を施した後、情報圧縮器である予測符号化器 7 へ送る。

予測符号化器 7 では、膨大な画像データを、伝送記録しやすい様に、画像の相関性を利用してデータ圧縮を行い、デジタルデータとして出力する。

【0003】

欠陥補正器 5 について簡単に説明する。

A-D 変換器 4 からの信号の一方は、スイッチ 5-2 の入力側の一端 A に入力され、他方は、メモリ 5-1 に入力される。

メモリ 5-1 の出力はスイッチ 5-2 の入力側の他端 B に入力されている。

そしてスイッチ 5-2 の出力端は、欠陥補正器 5 の出力として次段に接続される。

【0004】

次に動作について説明する。

固体撮像素子 2 の出力が正常な領域(欠陥の無い期間)は、スイッチ 5-2 の入力側は A の側に接続されており、正常な画像データを次段へ送る。

固体撮像素子 2 の出力が欠陥のタイミングになると、スイッチ 5-2 の入力側は B の側に接続されて、メモリ 5-1 のデータを欠陥のデータの替りに次段へ送る。

【0002】

[Prior Art]

Figure 2 is block diagram of conventional this kind image pickup apparatus .

As in illustration, optical o from subject , passing by the lens 1, reaches to solidstate image-taking element 2.

With solidstate image-taking element 2 photoelectric conversion doing optical information from subject in electrical signal ,it outputs to analog processing unit 3.

With analog processing unit 3, after administering treatment (noise removal , level change etc) to signal from solidstate image-taking element 2, signal is sent to A-Dcodec 4.

After converting analog signal to digital signal with A-Dcodec 4, defect of solidstate image-taking element 2 interpolation is done with defect correction vessel 5.

Output of defect correction vessel 5 is sent by digital signal processing vessel 6, afteradministering necessary signal processing (for example ;ga correction , f special correction etc), sends to predictive coding vessel 7which is a information compression vessel.

In predictive coding vessel 7, in order expansion transmission to be easy to record image data , it does data compression making use of correlation of image , itoutputs as digital data .

【0003】

You explain simply concerning defect correction vessel 5.

As for one side of signal from A-Dcodec 4, it is inputted by the one end A of input side of switch 5-2, other is inputted into memory 5-1.

Output of memory 5-1 is inputted into other end B of input side of the switch 5-2.

And output terminal of switch 5-2 is connected to next step as output of defect correction vessel 5.

【0004】

Next you explain concerning operation.

Output of solidstate image-taking element 2 as for normal region (time which does not have defect) , as for input side of the switch 5-2 is connected by side of A, sends normal image data to the next step .

When output of solidstate image-taking element 2 becomes timing of defect , input side of switch 5-2 being connected by side of B, substitution of data of defect * you send data of memory 5-1 to the next step .

この様にして欠陥データの補間が行われる。

[0005]

次に予測符号化器 7 の構成について簡単に説明する。

図 3 は予測符号化器 7 の一例のブロック図である。

図 3 では、簡単のためにライン相関を利用した予測符号化器として説明する。

n ライン目の入力信号(現在値) x_n は、引算器 7-1 で 1 ライン前の信号(予測値) x_{n-1} との差を取り出力される。

引算器 7-1 の出力信号は、変換器 7-2 に入力される。

変換器 7-2 では、例えば DCT(discrete cosine transform) 変換が行われ量子化器 7-3 で量子化されることによって周知の様に情報圧縮が行われ出力される。

量子化器 7-3 の出力は、他方、逆量子化器 7-4、逆変換器 7-5 によって元の差信号($x_n - x_{n-1}$)が復元され、加算器 7-6 でメモリ 7-7 のデータ x_{n-1} と加算され x_n 信号を復元し、メモリ 7-7 へ書き込まれる。

メモリ 7-7 へ書き込まれた信号 x_n は、次の入力信号 x_{n-1} 時の引算器 7-1 用の信号として利用される。

以上は、周知の予測符号化器の動作である。

[0006]

【発明が解決しようとする課題】

前述の様に従来の装置では、固体撮像素子の欠陥箇所の信号を補間するために、補間用のメモリが必要である。

またこのメモリを制御するための制御装置も必要である。

そのため回路規模が増えるという問題がある。

[0007]

本発明はこのような問題に鑑みてなされたもので、回路規模を増すことなく固体撮像素子の画素の欠陥を補間することのできる撮像装置を提供することを目的とするものである。

[0008]

interpolation of defect data is done this way.

[0005]

Next you explain simply concerning configuration of predictive coding vessel 7.

Figure 3 is block diagram of one example of predictive coding vessel 7.

With Figure 3, you explain as predictive coding vessel which utilizes the line correlation for simplicity.

input signal (current value) x_n of n line eye takes difference of signal (estimated value) x_{n-1} of 1 line ago with subtraction vessel and 7-1 is outputted.

Subtraction vessel output signal 7-1 is inputted into codec 7-2.

With codec 7-2, for example DCT (discrete cosine transform) conversion is done and with quantizer 7-3 by the fact that quantization it is done widely known way information compression is done and is outputted.

As for output of quantizer 7-3, other, inverse quantizing vessel 7-4, original difference signal ($x_n - x_{n-1}$) is reconstructed with inverse conversion vessel, 7-5 data x_{n-1} of memory 7-7 is added with adder 7-6 and reconstructs x_n signal, is written to memory 7-7.

signal x_n which was written to memory 7-7 is utilized subtraction vessel as signal 7 of next input signal x_{n-1} time - 1.

Or more is operation of widely known predictive coding vessel.

[0006]

[Problems to be Solved by the Invention]

Aforementioned way with conventional device, in order interpolation to do the signal of defect site of solidstate image-taking element, memory for interpolation is necessary.

In addition also control device in order to control this memory is necessary.

Because of that there is a problem that circuit scale increases.

[0007]

As for this invention considering to problem a this way, being something which it is possible, without increasing circuit scale defect of the pixel of solidstate image-taking element it is something which designates that image pickup apparatus which interpolation can do is offered as objective.

[0008]

【課題を解決するための手段】

本発明では前記目的を達成するため、情報圧縮器を欠陥の補間に利用するもので、詳しくは撮像装置をつぎの(1)のとおり構成するものである。

(1)固体撮像素子と、該固体撮像素子の出力をアナログ-ディジタル変換する A-D 変換器と、該 A-D 変換器の出力情報を圧縮する圧縮器とを備える撮像装置において、前記圧縮器は、現在値と予測値の差情報を符号化する予測符号化器であって、前記固体撮像素子の欠陥のタイミングで前記差情報を零情報に切り換える切換器を有する撮像装置。

【0009】

【作用】

前記(1)の構成により、予測符号化器では、固体撮像素子の出力が正常な領域で予測符号化が行われ、固体撮像素子の出力が欠陥のタイミングで予測符号化器における現在値と予測値の情報が零とされ前置補間が行われる。

【0010】

【実施例】

以下、本発明を実施例により詳しく説明する。

図 1 は本発明の一実施例である“白黒の撮像装置”のブロック図である。

図 1 において、図 2 の従来例と同一機能ブロックには同一符号を付しここでの説明を省略する。

従来例と主として異なる点は、欠陥補正器 5 が省かれ、予測符号化器 7 にスイッチ 7-8 が付加された点である。

【0011】

そこで、予測符号化器 7 の構成、動作について説明する。

予測符号化器 7 の構成で従来と異なるのは、引算器 7-1 の後に、スイッチ 7-8 が設けられている事である。

スイッチ 7-8 の入力側の一端 a には、引算器 7-1

[Means to Solve the Problems]

In order with this invention to achieve aforementioned objective, being something which utilizes information compression vessel in interpolation of defect, details image pickup apparatus are something which configuration is done in sort of the following (1).

In image pickup apparatus which has compressor which compresses output information of the A-D codec and said A-D codec which (1) solidstate image-taking element and output of said solidstate image-taking element the analog-digital are converted, as for aforementioned compressor, with predictive coding vessel which difference information of current value and estimated value coding is done, image pickup apparatus, which possesses switch which changes the aforementioned difference information to zero information with timing of the defect of aforementioned solidstate image-taking element

【0009】

[Working Principle]

By configuration of aforementioned (1), in predictive coding vessel, output of solidstate image-taking element being normal region, predictive coding is done, information of the current value and estimated value output of solidstate image-taking element in predictive coding vessel with timing of defect makes zero and prefix interpolation is done.

【0010】

[Working Example(s)]

Below, this invention is explained in detail with Working Example.

Figure 1 is block diagram of "monochromatic image pickup apparatus" which is a one Working Example of this invention.

In Figure 1, same code on same function block as Prior Art Example of the Figure 2 it attaches and abbreviates explanation here.

As for different point, defect correction vessel 5 is excluded Prior Art Example and mainly, it is a point where switch 7-8 is added to predictive coding vessel 7.

【0011】

Then, you explain concerning configuration, operation of predictive coding vessel 7.

It means that as for different, subtraction vessel after 7-1, switch 7-8 is provided until recently with configuration of predictive coding vessel 7.

Subtraction vessel output terminal 7-1 is connected by one

の出力端が接続されており、スイッチ 7-8 の入力側の他端 b には、デジタルデータの“0”が供給されている。

スイッチ 7-8 の出力端は、変換器 7-2 に接続されている。

又、スイッチの切換えは、固体撮像素子 2 の欠陥画素のアドレスによって制御される。

【0012】

次に動作について簡単に説明する。

固体撮像素子 2 の出力が正常な領域(欠陥の無い期間)は、スイッチ 7-8 は、a の側に接続されており、通常の予測符号化(データ圧縮)が行われる。

固体撮像素子 2 の欠陥のタイミングになると、スイッチ 7-8 は、b の側に接続され、“0”の信号が予測符号化器 7 のループに供給される。

即ち、欠陥のタイミングで、現在の信号 x_n と 1 ライン前の信号 x_{n-1} との差が“0”となる。

言いかえると、現在の信号(現在値) x_n の欠陥のタイミングの情報が、1 ライン前の同じタイミングの情報 x_{n-1} (予測値)に置き替えられた事に相当する。

即ち、前値による補間が行われた事になる。

以後の動作は従来例と同様である。

【0013】

以上の実施例では、予測符号化器として、変換器(DTC 等)の付加されているものについて説明した。

しかし、変換器(T)、逆変換器(T^{-1})の無い予測符号化器を用いても良い事は明らかである。

【0014】

又、実施例では、白黒の撮像装置について説明したが、カラー撮像装置に適用しても同様の効果が得られる事は明らかである。

【0015】

【発明の効果】

以上説明したように、本発明によれば、予測符号化器内にスイッチとスイッチの 1 つの入力端に“0”データを付加するだけで、回路規模を増すことなく固体撮像素子の欠陥を補間することが可能な撮像装置を提供できる。

end a of input side of switch 7-8, "0" of digital data is supplied to other end b of input side of switch 7-8.

output terminal of switch 7-8 is connected to codec 7-2.

Change of also, switch is to be controlled with address of defect pixel of solidstate image-taking element 2.

[0012]

Next you explain simply concerning operation.

Output of solidstate image-taking element 2 as for normal region (time which does not have defect), as for switch 7-8, is disconnected by side of a, conventional predictive coding (data compression) is done.

When it becomes timing of defect of solidstate image-taking element 2, switch 7-8 is disconnected by side of b, signal "0" is supplied to loop of predictive coding vessel 7.

Namely, with timing of defect, difference of signal x_{n-1} before present signal x_n and 1 line becomes with "0".

When you restate, information of timing of defect of present signal (current value) x_n , it is suitable to be replaced to information x_{n-1} (estimated value) of same timing of 1 line ago.

Namely, it means that interpolation was done at front value.

Operation from now on is similar to Prior Art Example.

[0013]

With Working Example above, you explained concerning those where codec (DTC etc) is added as predictive coding vessel.

But, codec (T), making use of predictive coding vessel which does not have inverse conversion vessel (T^{-1}) good thing is clear.

[0014]

With also, Working Example, you explained concerning monochromatic image pickup apparatus, but applying to color image pickup apparatus, it is clear for similar effect to be acquired.

[0015]

[Effects of the Invention]

As above explained, it is twisted in this invention and *, to input edge of one of switch and switch "0" data it just is added, the interpolation defect of solidstate image-taking element it can offer image pickup apparatus whose it is possible to do, inside predictive coding vessel without

が可能な撮像装置を提供できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

実施例のブロック図

【図2】

従来例のブロック図

【図3】

予測符号化器のブロック図

【符号の説明】

2

固体撮像素子

4

A-D 変換器

7

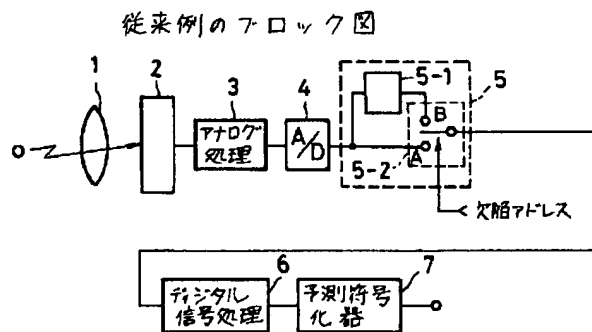
予測符号化器

7-8

スイッチ

Drawings

【図2】



【図1】

increasing circuit scale .

[Brief Explanation of the Drawing(s)]

[Figure 1]

block diagram of Working Example

[Figure 2]

block diagram of Prior Art Example

[Figure 3]

block diagram of predictive coding vessel

[Explanation of Symbols in Drawings]

2

solidstate image-taking element

4

A-Dcodec

7

predictive coding vessel

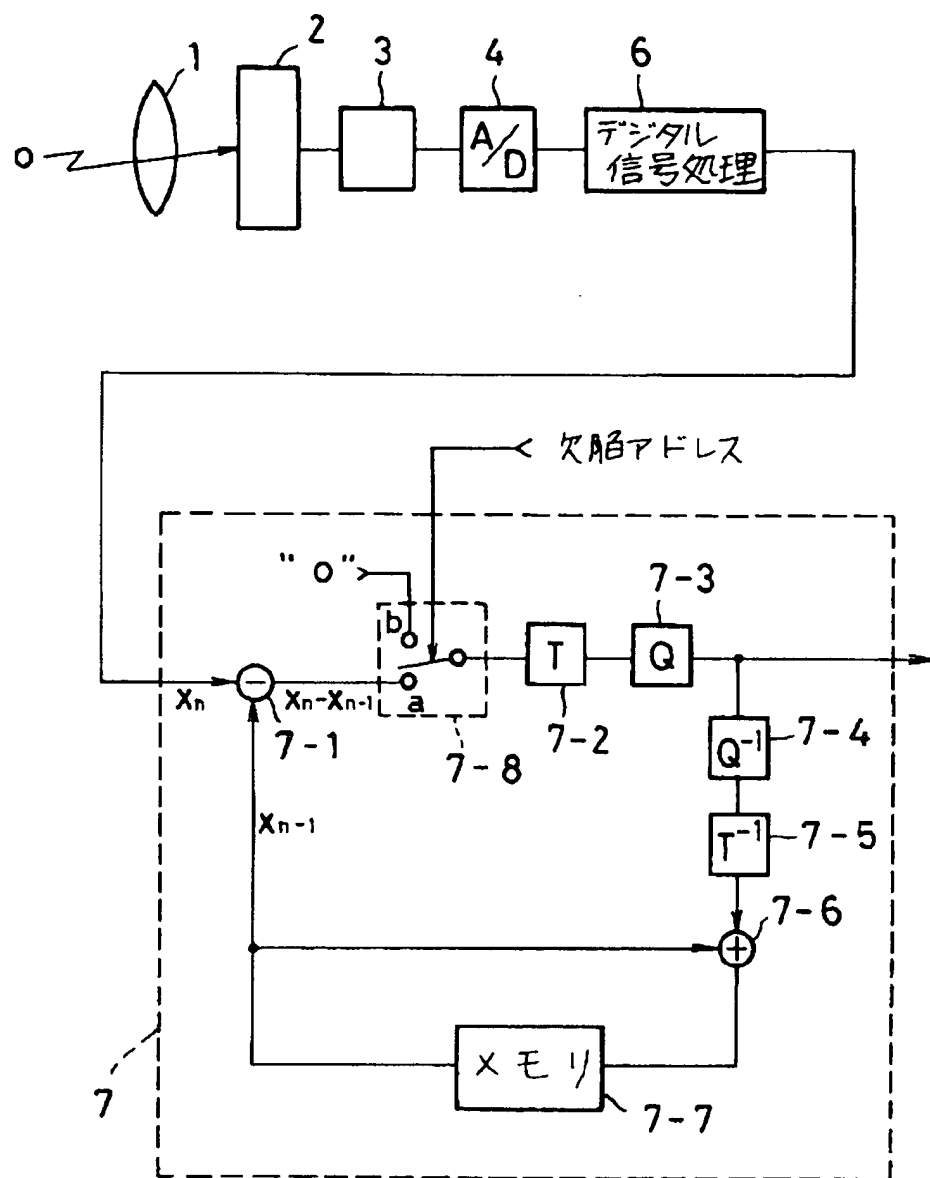
7-8

switch

[Figure 2]

[Figure 1]

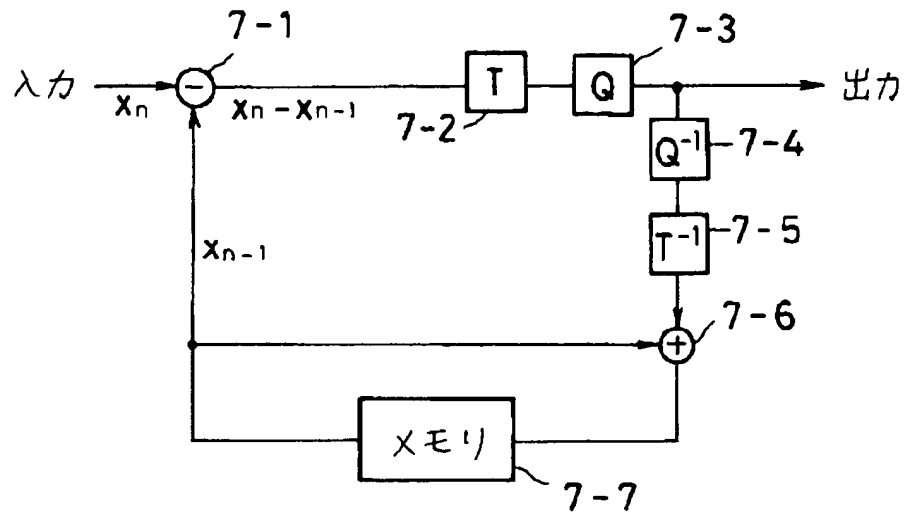
実施例のブロック図



【図3】

[Figure 3]

予測符号化器のブロック図



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-507344

(43) 公表日 平成11年(1999) 6月29日

(51) Int.Cl.⁶

C 0 7 D 211/64

A 6 1 K 31/445

識別記号

A C V

F I

C 0 7 D 211/64

A 6 1 K 31/445

A C V

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全115頁)

(21) 出願番号 特願平9-501746
 (86) (22) 出願日 平成8年(1996) 6月6日
 (85) 翻訳文提出日 平成9年(1997) 11月18日
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 6 / 0 9 4 2 5
 (87) 国際公開番号 W O 9 6 / 4 0 1 3 6
 (87) 国際公開日 平成8年(1996) 12月19日
 (31) 優先権主張番号 0 8 / 4 8 8 , 2 7 2
 (32) 優先日 1995年6月7日
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 メルク エンド カンパニー インコーポ
 レーテッド
 アメリカ合衆国、ニュージャージー
 07065, ローウエイ、イースト リンカー
 ン アヴェニュー 126
 (72) 発明者 バタン, マイクル・エイ
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
 07065, ローウエイ、イースト・リンカー
 ン・アベニュー・126
 (74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外1名)

最終頁に続く

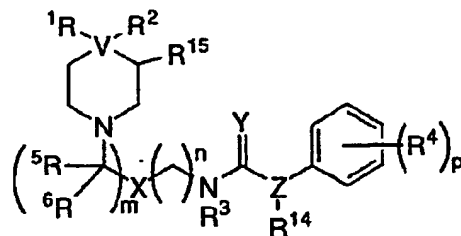
(54) 【発明の名称】 アルファ1 a アドレナリンレセプターアンタゴニスト

(57) 【要約】

本発明は、ある新規化合物とそれらの誘導体、それらの合成、及び選択的アルファ1 a アドレナリンレセプターアンタゴニストとしてのそれらの使用に関する。これらの化合物の一つの用途は、前立腺肥大の治療である。これらの化合物は、同時に起立性低血圧を発現することなくアルファ1 a レセプターサブタイプを多く含む平滑筋組織を弛緩させる能力において選択的である。このような組織の一つは尿道内膜に存在する。それ故、本発明の化合物の一つの有用性は、排尿障害をより少なくすることによって、前立腺肥大に罹患している男性に速効性の治療効果を提供することである。本発明の化合物のもう一つの有用性は、前立腺肥大に対して速効性と持続性の両方の治療効果が可能なように、ヒト5-アルファレダクターゼ阻害化合物との組合せによって提供される。

【特許請求の範囲】

1. 式



(式中、

Vは、炭素又は窒素から選択される、但しVが窒素のとき、 R^2 は存在しない；

Xは、 CH_2 、 $CHOR^5$ 、 CHF 、 CHR^5 、 CR^5R^6 、 CF_2 、 $CHCHF_2$ 、 $C=CF_2$ 、又は $C=O$ から選択される；

Yは、酸素、 NR^8 、又は硫黄から選択される；

Zは、 CH 、 CCO_2R^5 、 $CH(CH_2)_qCO_2(R^5)_2$ 、 COR^{12} 、 CNR^{12} 、 R^{13} 、又は $C(CH_2)_qCN(R^5)_2$ から選択されるか、又は $Z-R^{14}$ はシクロプロピル環を形成する；

R^1 は、非置換、一置換もしくは多置換のフェニル（フェニル

上の置換基は独立に、ハロゲン、シアノ、 CO_2R^5 、 OR^5 、 $(CH_2)_qCON(R^5)_2$ 、 $(CH_2)_qCO_2R^5$ 、（フェニル環が二置換で、置換基が隣接した炭素原子上にあるとき）メチレンジオキシ、 C_{1-4} アルキル、又はハロゲン置換 C_{1-4} アルキルから選択される）；又は、非置換、一置換、もしくは多置換の、ピリジル、チエニル、フラニル、もしくはナフチル（ピリジル、チエニル、フラニル、もしくはナフチル上の置換基は独立に、 CF_3 、フェニル、 OR^5 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、又は C_{3-8} シクロアルキルから選択される）から選択される；
 R^2 は、水素、シアノ、 CO_2R^5 、 $CON(R^5)_2$ 、テトラゾール、又はイソオキサジアゾールから選択される；

R^3 は、水素、シアノ、 CO_2R^5 、 $CON(R^5)_2$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、又は $(CH_2)_qCO_2R^5$ から選択される；

R^4 は、水素、 OR^5 、 C_{1-8} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、

又は（２個の R^4 置換基が隣接した炭素原子上に存在するとき）メチレンジオキシから選択される；

R^5 及び R^6 は各々独立に、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル、及びハロゲン置換

C_{3-8} シクロアルキルから選択される；

R^8 は、水素、シアノ、又は SO_2R^5 から選択される；

R^{12} 及び R^{13} は各々独立に、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 CHO 、 COR^5 、 $CONR^5R^6$ 、 $(CH_2)_qOR^5$ から選択される；

R^{14} は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $N(R^5)_2$ 、モルホリニル、ピペラジニル、 d -バレロラクタミル、 2 -ピロリドニル、チエニル、フラニル、ピリジニル、ナフチル、又は非置換、一置換もしくは多置換のフェニル（フェニル上の置換基は独立に C_{1-4} アルキル、 $N(R^5)_2$ 、 OR^5 、又はハロゲンから選択される）から選択される；

R^{15} は、水素又はヒドロキシから選択される；

m 、 n 、及び q は各々独立に $0 \sim 3$ の整数である、但し、 m と n の両方が 0 のとき、 X は、 CH_2 、 CHF 、 CHR^5 、 CR^5R^6 、 CF_2 、 $CHCHF_2$ 、 $C=CF_2$ 、又は $C=O$ から選択される；

p は $0 \sim 5$ の整数である）

を有する化合物及び医薬として許容できるその塩。

2. R^1 は、非置換、一置換もしくは多置換のフェニル（フェニル上の置換基は独立に、ハロゲン、シアノ、 CO_2R^5 、 OR^5 、 $CON(R^5)_2$ 、メチレンジオキシ、 C_{1-4} アルキル、又はハロゲン置換 C_{1-4} アルキルから選択される）、ピリジル、チエニル、フラニル、又は非置換、一置換もしくは多置換のナフチル（ナフチル上の置換基は独立に、 CF_2 、フェニル、 OR^5 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、又は C_{3-8} シクロアルキルから選択される）から選択される；

p は、 $0 \sim 3$ の整数である

ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物及び医薬として許容できるその塩。

3. Zは、 CH 、 CCO_2R^5 、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2(\text{R}^5)_2$ 、 COR^{12} 、 $\text{CNR}^{12}\text{R}^{13}$ 、又は $\text{C}(\text{CH}_2)_q\text{CN}(\text{R}^5)_2$ から選択される；

R^1 は、非置換、一置換もしくは多置換のフェニル（フェニル上の置換基は独立に、ハロゲン、シアノ、 CO_2R^5 、 OR^5 、 $(\text{CH}_2)_q\text{CON}(\text{R}^5)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^5$ 、又は C_{1-4} アルキルから選択される）；又は、非置換、一置換もしくは多置換の、ピリジル、チエニル、フラニル、もしくはナフ

チル（ピリジル、チエニル、フラニル、もしくはナフチル上の置換基は独立に、 CF_3 、フェニル、 OR^5 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、又は C_{3-8} シクロアルキルから選択される）から選択される；

R^4 は、水素、 OR^5 、 C_{1-8} アルキル、又はハロゲンから選択される；

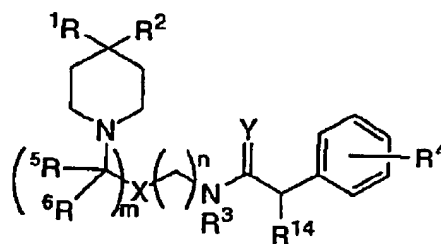
R^{14} は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、モルホリニル、ピペラジニル、 δ -バレロラクタミル、2-ピロリドニル、チエニル、フラニル、ピリジニル、ナフチル、又は非置換、一置換もしくは多置換のフェニル（フェニル上の置換基は独立に、 C_{1-4} アルキル、 OR^5 又はハロゲンから選択される）から選択される；

R^{15} は、水素である；

但し、 m 及び n が両方とも0のとき、Xは、 CH_2 、 CHF 、 CHR^5 、 CR^5R^6 、 CF_2 、 CHCHF_2 、 $\text{C}=\text{CF}_2$ 、又は $\text{C}=\text{O}$ から選択される；

ことを特徴とする請求項1に記載の化合物及び医薬として許容できるその塩。

4. 式



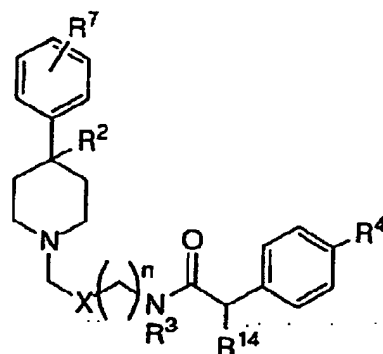
(式中、

R^1 は、非置換、一置換もしくは多置換のフェニル（フェニル上の置換基は独立

に、ハロゲン、シアノ、 CO_2R^5 、 OR^5 、 $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ 、又は C_{1-4} アルキルから選択される)、ピリジル；チエニル；フラニル；又は非置換、一置換もしくは多置換のナフチル（ナフチル上の置換基は独立に、 CF_3 、フェニル、 OR^5 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、又は C_{3-8} シクロアルキルから選択される）から選択される）

を有することを特徴とする請求項3に記載の化合物及び医薬として許容できるその塩。

5. 式



(式中、

R^2 は、シアノ又は CO_2R^5 から選択される；

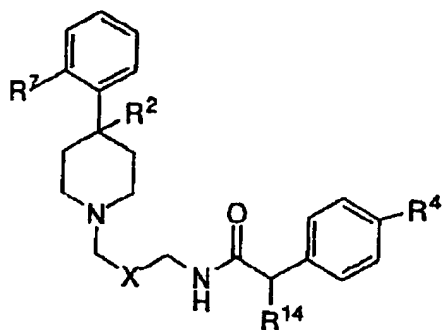
R^4 は、水素、ハロゲン、又は C_{1-4} アルキルから選択される；

R^7 は、水素、 CF_3 、シアノ、ハロゲン、又は C_{1-4} アルキルから選択される；

R^{14} は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、又は非置換、一置換もしくは二置換のフェニル（フェニル上の置換基は独立に、ハロゲン又は C_{1-4} アルキルから選択される）から選択される）

を有することを特徴とする請求項4に記載の化合物及び医薬として許容できるその塩。

6. 式



(式中、

R^5 は、 C_{1-4} アルキルである；

R^{14} は、 C_{3-8} シクロアルキル、又は非置換もしくは一置換のフェニル（置換基はハロゲン又は C_{1-4} アルキルから選択される）から選択される）

を有することを特徴とする請求項5に記載の化合物及び医薬として許容できるその塩。

7. Xは、 CH_2 、 $CHOH$ 、又は $C=O$ から選択される；

R^2 は、シアノ又は CO_2CH_3 から選択される；

R^4 は、水素、クロロ、又はメチルから選択される；

R^7 は、水素、クロロ、又はメチルから選択される；

R^{14} は、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、p-ト

リル、又はp-クロロフェニルから選択される；

ことを特徴とする請求項6に記載の化合物及び医薬として許容できるその塩。

8. 2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-N-[3-(4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)-プロピル]アセトアミド；

2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-N-[3-(4-シアノ-4-{2-メチルフェニル}ピペリジン-1-イル)プロピル]アセトアミド；

2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-N-[3-(4-{2-クロロフェニル}4-シアノピペリジン-1-イル)プロピル]アセトアミド；

2, 2-ビス(4-メチルフェニル)-N-[3-(4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)-プロピル]アセトアミド塩酸塩；

2, 2-ビス(4-メチルフェニル)-N-[3-({4-カルボキシメチル}

4-フェニルピペリジン-1-イル) プロピル] アセトアミド塩酸塩;

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N- [3- (4-シ

アノ-4- {2-メチルフェニル} ピペリジン-1-イル) プロピル] アセトアミド;

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N- [3- (4- {2-クロロフェニル} 4-シアノピペリジン-1-イル) プロピル] アセトアミド;

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N- [3- (4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル) 2-ヒドロキシプロピル] アセトアミド;

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N- [3- (4-シアノ-4- {2-メチルフェニル} ピペリジン-1-イル) 2-ヒドロキシプロピル] アセトアミド;

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N- [3- (4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル) 2-オキシプロピル] アセトアミド;

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N- [3- (4-シアノ-4- {2-メチルフェニル} ピペリジン-1-イル) 2-オキシプロピル] アセトアミド;

又は

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N- [3- {4- (2-ベンズアミド) ピペリジン-1-イル} -プロピル] アセトア

ミド

から選択されることを特徴とする請求項7に記載の化合物及び医薬として許容できるその塩。

9. 治療有効量の請求項1に記載の化合物と医薬として許容できる担体を含むことを特徴とする医薬組成物。

10. 更に、治療有効量のテストステロン5-アルファレダクターゼ阻害剤を含むことを特徴とする請求項9に記載の組成物。

11. テストステロン5-アルファレダクターゼ阻害剤が、1型、2型、両1型・2型、又は二重1型・2型のテストステロン5-アルファレダクターゼ阻害

剤であることを特徴とする請求項10に記載の組成物。

12. テストステロン5-αアルファレダクターゼ阻害剤が、2型テストステロン5-αアルファレダクターゼ阻害剤であることを特徴とする請求項11に記載の組成物。

13. テストステロン5-αアルファレダクターゼ阻害剤が、フィナステライドであることを特徴とする請求項12に記載の組成物。

14. 前立腺肥大の治療方法であって、治療有効量の請求項

1に記載の化合物をその治療を要する患者に投与することを特徴とする上記方法。

15. 上記化合物が、前立腺肥大を軽減させるのに有効な投与量で血圧降下を引起さないことを特徴とする請求項14に記載の方法。

16. 上記化合物を、テストステロン5-αアルファレダクターゼ阻害剤と組合せて投与することを特徴とする請求項14に記載の方法。

17. テストステロン5-αアルファレダクターゼ阻害剤がフィナステライドであることを特徴とする請求項16に記載の方法。

18. 前立腺肥大の治療方法であって、治療有効量の請求項9に記載の組成物をその治療を要する患者に投与することを特徴とする上記方法。

19. 上記組成物が更に、治療有効量のテストステロン5-αアルファレダクターゼ阻害剤を含むことを特徴とする請求項18に記載の方法。

20. 尿道平滑筋を弛緩させる方法であって、治療有効量の請求項1に記載の化合物をその治療を要する患者に投与するこ

とを特徴とする上記方法。

21. 上記化合物が、尿道平滑筋を弛緩させるのに有効な投与量で血圧降下を引起さないことを特徴とする請求項20に記載の方法。

22. 上記化合物を、テストステロン5-αアルファレダクターゼ阻害剤と組合せて投与することを特徴とする請求項20に記載の方法。

23. テストステロン5-αアルファレダクターゼ阻害剤がフィナステライドで

あることを特徴とする請求項 22 に記載の方法。

24. アルファ 1 a レセプターの拮抗作用によって治療可能な疾患の治療方法であって、上記疾患を治療するのに有効な量の請求項 1 に記載の化合物をその治療を要する患者に投与することを特徴とする上記方法。

25. 治療の必要のある患者の前立腺肥大の治療用医薬の製造における請求項 1 に記載の化合物の使用。

26. 治療の必要のある患者の尿道平滑筋の弛緩用医薬の製造における請求項 1 に記載の化合物の使用。

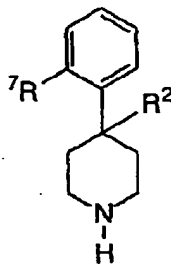
27. 治療の必要のある患者の前立腺肥大の治療に有用な薬

剤であって、上記薬剤の有効成分が請求項 1 に記載の化合物であることを特徴とする上記薬剤。

28. 治療の必要のある患者の尿道平滑筋の弛緩に有用な薬剤であって、上記薬剤の有効成分が請求項 1 に記載の化合物であることを特徴とする上記薬剤。

29. 請求項 1 に記載の化合物と医薬として許容できる担体を組合せて製造された医薬組成物。

30. 式



(式中、 R^2 は、シアノ、 CONH_2 、又は CO_2CH_3 から選択される； R^7 は、水素、メチル、又はクロロから選択される)
を有する化合物及び医薬として許容できるその塩。

【発明の詳細な説明】

アルファ 1 a アドレナリンレセプターアンタゴニスト

発明の分野

本発明は、ある特定の新規化合物とそれらの誘導体、それらの合成、及び選択的アルファ 1 a アドレナリンレセプターアンタゴニストとしてのそれらの使用に関する。より詳細には、本発明の化合物は、前立腺肥大（BPH）の治療に有用である。

発明の背景

ヒトアドレナリンレセプターは膜内在性タンパク質であり、2種の広範なクラス、即ちアルファ及びベータアドレナリンレセプターに分類された。両方の型は、カテコールアミン、即ちノルエピネフリン及びエピネフリンの結合によって末梢交感神経系の作用を媒介する。

ノルエピネフリンはアドレナリン性神経末端で産生され、エピネフリンは副腎髄質で産生される。これらの化合物に対するアドレナリンレセプターの結合アフィニティは、分類の基礎となる。即ち、アルファレセプターは、エピネフリンよりも強くノルエピネフリンと結合し、合成化合物であるイソプロテレノールよりもかなり強くノルエピネフリンと結合する。これら

のホルモンの結合アフィニティはベータレセプターでは逆である。多くの組織で、アルファレセプター活性化によって誘起される平滑筋収縮などの機能応答は、ベータレセプター結合によって誘起される応答とは反対である。

続いて、アルファとベータレセプターの機能的差異が更に強調され、種々の動物と組織源からのこれらのレセプターの薬理的なキャラクター化によって明確化された。結果として、アルファとベータアドレナリンレセプターは更に、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 、及び $\beta 2$ サブタイプに分類された。 $\alpha 1$ と $\alpha 2$ レセプターの機能的差異が認識され、これらの2種のサブタイプに対し選択的に結合する化合物が開発された。即ち、WO 92/0073では、テラゾシンのR（+）エナンチオマーがアルファ 1 サブタイプのアドレナリンレセプターに選択的に結合できることが報告された。この化合物の $\alpha 1/\alpha 2$ 選択性は重大なものとして開示

された。何故ならば、 $\alpha 2$ レセプターのアゴニスト刺激はエピネフリンとノルエピネフリンの分泌を阻害すると言われ、 $\alpha 2$ レセプターの拮抗作用はこれらのホルモンの分泌を増加させると言われたからである。フェノキシベンズアミンとフェントールアミンなどの非選択的アルファ-アドレナリ

ンブロッカーの使用は、 $\alpha 2$ アドレナリンレセプターによって媒介される血漿カテコールアミン濃度の増加及び付随する生理的現象（心拍数増加と平滑筋収縮）によって限られたものとなる。

α -アドレナリンレセプターの一般的背景については、Robert R. Ruffolo, Jr., α -Adrenoreceptors: Molecular Biology, Biochemistry and Pharmacology, (Progress in Basic and Clinical Pharmacology series, Karger, 1991)を参照されたい。同書には、 $\alpha 1 / \alpha 2$ サブ分類の基礎、分子生物学、シグナル伝達（G-タンパク質との相互作用、及びアルファ-アドレナリンレセプターの3'末端から離れたG-タンパク質とリガンド結合活性のための重大な部位の位置）、アゴニスト構造-活性相関、レセプター機能、及び α -アドレナリンレセプターアフィニティーを示す化合物の治療適用が記載されている。

動物組織からのアルファレセプターサブタイプのクローニング、配列決定、及び発現により、 $\alpha 1$ レセプターのサブ分類が可能となった。即ち、 $\alpha 1 a$ (Lomasneyら, J. Biol. Chem., 266:6365-6369(1991), ラット $\alpha 1 a$; Brunoら, BBRC, 179:1485-1490(1991), ヒト $\alpha 1 a$)、 $\alpha 1 b$ (Cotecchiaら, PNAS, 85:7159

-7163(1988), ハムスター $\alpha 1 b$; Libertら, Science(1989), イヌ $\alpha 1 b$; Ramaraoら, J. Biol. Chem., 267:21936-21945(1992), ヒト $\alpha 1 b$)である。非常に最近、ウシ脳を用いる研究で、新規 $\alpha 1 c$ サブタイプが提案された (Schwinnら, J. Biol. Chem., 265:8183-8189(1990)) ; Hirasawaら, BBRC, 195: 902-909(1993)はヒト $\alpha 1 c$ アドレナリンレセプターのクローニング、機能的発現及び組織分布を報告した; Hoeheら, Human Mol. Genetics 1(5):349(8/92)は $\alpha 1 c$ アドレナリンレセプター遺伝子における2種の対立遺伝子Pst I制限断片多形性を報告した; 別の研究によると、アルファ-1 d レセプターサブタイプでさえある可

能性があることが示唆される、Perezら、Mol. Pharm., 40:876-883, 1992を参照されたい)。各 $\alpha 1$ レセプターサブタイプはそれ自身の薬理的特異性と組織特異性を有する。Schwinn と共同研究者らは、クローン化されたウシ $\alpha 1c$ レセプターは $\alpha 1a$ サブタイプのために提案された薬理的性質を有することを報告した。それにも関わらず、 $\alpha 1a$ サブタイプが発現されている組織で $\alpha 1c$ レセプターが発現されていないこと、及びクロロエチルクロニジンに対する感受性に基づき、そのレセプターは新規な名称が付けられた。

α -アドレナリンレセプターサブタイプの差異は、病的生理的状态に関連する。前立腺肥大は前立腺過形成又はBPHとも言われ、典型的には50才以上の男性がかかる疾患であって、加齢と共に重症となる。この疾患の症状は排尿の困難性の増大及び性機能不全であるが、それらに限らない。これらの症状は、前立腺の肥大、又は過形成によって誘起される。前立腺が肥大するにつれて、それは男性尿道を通る液体が流れにくくなる。更に、肥大した前立腺へのノルアドレナリンの神経刺激伝達が増大すると、膀胱頸部と尿道のアドレナリンに対する感受性が増大し、ついには尿道を通る尿の流れが制限されるようになる。

前立腺肥大では、男性ホルモンの5 α -ジヒドロテストステロンが主犯であると同定された。男性精巣による5 α -ジヒドロテストステロンの連続的産生によって、男性の生存中前立腺の成長が誘起される。約50才以上の多くの男性において、この肥大した前立腺は、上記の病的症状を伴ない、尿道の障害となる。

上記に要約した機構の解明により、最近、BPHの悪性進行を抑制し、多くの場合に逆転させる有効薬が開発された。これらの薬剤の前線にはMerck & Co., Inc. の製品であるPROS

CAR® (フィナステライド) がある。この化合物の効果は、テストステロンを5 α -ジヒドロテストステロンに変換する酵素テストステロン5 α -アルファレダクターゼを阻害することであり、前立腺肥大の速度を減少させ、しばしば前立腺の体積を減少させる。

PROSCAR[®]のような薬剤の開発は、BPHの長期間の

抑制の吉兆となる。しかし、この症候群の長い進行から理解されるように、その逆転現象も即時的ではない。当分の間、BPHの男性患者は苦しみ続け、実際に、薬剤が十分に速く効いているという希望を失うかもしれない。

この問題に関し、一つの解決は、速効性によって遅効性治療薬を補う医薬的に活性化化合物を同定することである。アルファ-1アドレナリンレセプターに結合することによって尿道平滑筋の弛緩を誘起させ、この疾患によるアドレナリン感受性の増大を減少させる薬剤は、この活性の良好な候補薬であろう。一つのこのような薬剤はアルフゾシンであり、欧州特許第0204597号で報告されているが、これは前立腺肥大の症例で排尿を誘起する。同様に、WO92/0073では、テラゾシンのR (+) エナンチオマーが $\alpha 1$ サブタイプのアドレナ

リンレセプターに選択的に結合できるということが開示されている。更に、WO92/161213 (引用により本明細書に含まれるものとする) では、5- α -アルファ-レダクターゼ阻害化合物とアルファ1-アドレナリンレセプターブロッカー (テトラゾシン、ドキサゾシン、プラゾシン、プナゾシン、インドラミン、アルフゾシン) の組合せが開示された。しかし、これらの化合物の $\alpha 1a$ 、 $\alpha 1b$ 、又は $\alpha 1c$ サブタイプ特異性に関する情報は、データとして報告されていないし、BPH治療に関する関連性は不明であった。現行のBPH治療では、プラゾシン (Minipress, Pfizer)、テラゾシン (Hytrin, Abbott)、又はドキサゾシンメシレート (cardura, Pfizer) などの現存の非選択性アルファ-1アンタゴニストを用いる。これらの非選択性アンタゴニストは、例えば起立性低血圧及び失神などの、末梢脈管構造中でのアルファ-1aとアルファ-1bレセプターの拮抗作用に関する副作用を有する。

典型的には、活性化化合物の同定は、アドレナリンレセプターを多く含むと知られている動物組織の使用によって達成される。従って、ラット組織が、有用なアドレナリンレセプターアンタゴニストをスクリーニングするのに用いられた。しかし、種変

異性のために、動物組織で活性であるとみられる化合物は、ヒトで活性又は十分な選択性を有しない可能性がある。このことから、時間と努力をかなり浪費し、大容量化合物スクリーニングプログラムを用いる場合は特にそうである。ヒトで非常に有効でありうる化合物が、異種の動物レセプターに対する感知されるアフィニティーも無いために見逃す危険もある。この点に関し、注目すべきは、一つの種における生物活性タンパク質配列の唯一のアミノ酸変化でさえ、実質的な薬理的差異を生じさせる可能性があるということである。Fongら (J. Biol. Chem., 267:25668-25671, 1992) は、ヒトニューロキニン-1レセプターと相同なラットレセプターの配列には22個の異なるアミノ酸残基があることを報告した。変異体レセプターを用いた研究で、ほんの2個のアミノ酸残基の置換が、ヒトレセプターでラットレセプターアンタゴニスト結合アフィニティーを再現するために必要でもあり、十分でもあることをFongらは報告した。Oksenbergら (Nature, 360:161-163, 1992) は、唯一のアミノ酸の違いによって、ヒトと齧歯類5-ヒドロキシトリプタミンレセプター間の主要薬理変異が起ることを報告した。同様に、Kuhseら (Neuron, 5:867-873, 1990) は、唯一のアミノ酸

置換で、新生児ラットグリシンレセプターサブユニットの薬理が変わることを報告した。この困難性と予測不可能性によって、ヒトで活性な化合物を同定する化合物スクリーニングの必要性が存在する。

これらの問題は、 $\alpha 1c$ サブタイプのヒトアドレナリンレセプターをクローン化し (ATCC CRL 11140)、ヒト $\alpha 1c$ アドレナリンレセプターと特異的に相互作用する化合物を同定できるスクリーニングアッセイを使用することによって解決された [WO 94/08040 (1994年4月14日公開) 及びWO 94/10989 (1994年5月26日公開)]。本明細書で開示するように、クローン化ヒト $\alpha 1c$ アドレナリンレセプター及びヒト $\alpha 1c$ レセプターと結合する化合物の同定方法は、BPHの治療に有用な選択的ヒト $\alpha 1c$ アドレナリンレセプターアンタゴニストの同定を現在可能なものとしている。本明細書は、ヒト $\alpha 1c$ レセプターに選択的に結合する新規化合物を開示する。これらの化合物は更に、他のヒト $\alpha 1$ レセプターサブタイプへの結合を試験され、他のタイプのレセ

プターに対し逆クリアランスされ、本発明の化合物のヒト $\alpha 1 c$ アドレナリンレセプターへの特異性を明確にする。

本発明の化合物は、BPHの急性症状を減少させるために用いられる。従って、本発明の化合物は単独で使用されるし、

又はPROSCAR[®]（フィナステライド）を含むテストステ

ロン5- α -アルファレダクターゼ阻害剤などのより長期間の抗BPH治療薬と組合せて使用される。抗BPH剤としての有用性は別として、これらの化合物は、必要ときにはいつでも、高度に組織特異的で、局在化された $\alpha 1 c$ アドレナリンレセプター遮断を誘起させるために使用される。この遮断の効果には、眼内圧の減少、心臓不整脈の制御、及び恐らくアルファ-1レセプター媒介中枢神経系疾患の患者などがある。

命名

最近、Fordら[$\alpha 1$ -Adrenoceptor Classification:Sharpening Occam's Razor, Trends in Pharm. Sci. 1994, 15, 167-170]によって提案されたものと同様の新規 $\alpha 1$ アドレナリンレセプター($\alpha 1$ -AR)分類スキームが、カナダのモントリオールで開催された国際薬理学連合(IUPHAR)の1994年8月の会議で採択された。従来、 $\alpha 1 a/d$ 、 $\alpha 1 b$ 、及び $\alpha 1 c$ と言われた $\alpha 1$ -AR遺伝子は、それぞれ $\alpha 1 d$ 、 $\alpha 1 b$ 、及び $\alpha 1 a$ と再命名された。この新規命名法は、 $\alpha 1 a$ と $\alpha 1$

b遺伝子(新規IUPHAR命名)によってコードされたタンパク質と文献でそれぞれ $\alpha 1 A$ と $\alpha 1 B$ として伝統的薬理学手法でキャラクタリゼーションが行われたレセプター間の対応を反映している。組換えレセプターと組織で薬理的にキャラクタリゼーションが行われたレセプターは、それぞれ小文字及び大文字添字記号で区別される。

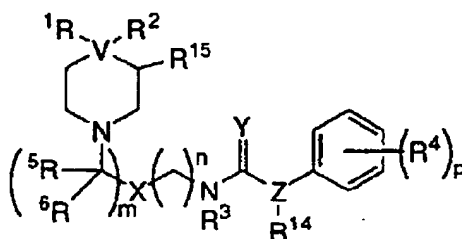
発明の背景に記載した上記考察では、従来の分類スキームを用いた(即ち、 $\alpha 1 a/d$ 、 $\alpha 1 b$ 及び $\alpha 1 c$)。しかし、以後、新規分類スキームを用いる(即

ち、 $\alpha 1 d$ 、 $\alpha 1 b$ 及び $\alpha 1 a$)。従って、従来 $\alpha 1 c$ レセプター (及び $\alpha 1 c$ レセプターアンタゴニスト) といわれたものは、以後新規命名を用いて $\alpha 1 a$ レセプター (及び $\alpha 1 a$ レセプターアンタゴニスト) という。

発明の概要

本発明は、前立腺肥大 (BPH) によって起る排尿障害の治療用化合物を提供する。本化合物は、ナノモル濃度及びナノモル以下の濃度でヒトアルファ-1 アドレナリンレセプターに選択的に拮抗するが、アルファ-1 dとアルファ-1 bヒトアドレナリンレセプター及び多くの他のG-タンパク質結合レセ

プターに対しては少なくとも10倍小さいアフィニティーしか有しない。本発明は、非選択的アルファ-1アドレナリンレセプターアンタゴニストに比して、末梢アドレナリン閉塞に関連する副作用が少ないという利点を有する。このような副作用には、起立性低血圧、失神、昏睡などがある。本発明の化合物は、構造



(式中、

Vは、炭素又は窒素から選択される、但しVが窒素のとき、 R^2 は存在しない；

Xは、 CH_2 、 $CHOR^5$ 、 CHF 、 CHR^5 、 CR^5R^6 、 CF_2 、 $CHCHF_2$ 、 $C=CF_2$ 、又は $C=O$ から選択される；

Yは、酸素、 NR^8 、又は硫黄から選択される；

Zは、 CH 、 CCO_2R^5 、 $CH(CH_2)_qCO_2(R^5)_2$ 、 COR^{12} 、 $CNR^{12}R^{13}$ 、又は $C(CH_2)_qCN(R^5)_2$

から選択されるか、又は $Z-R^{14}$ はシクロプロピル環を形成する；

R^1 は、非置換、一置換もしくは多置換のフェニル (フェニル上の置換基は独立に、ハロゲン、シアノ、 CO_2R^5 、 OR^5 、 $(CH_2)_qCON(R^5)_2$ 、 (CH_2)

) q CO_2R^5 、メチレンジオキシ (フェニル環が二置換で、置換基が隣接した炭素原子上にあるとき)、 C_{1-4} アルキル、又はハロゲン置換 C_{1-4} アルキルから選択される) ; 又は、非置換、一置換もしくは多置換の、ピリジル、チエニル、フラニル、もしくはナフチル (ピリジル、チエニル、フラニル、もしくはナフチル上の置換基は独立に、 CF_3 、フェニル、 OR^5 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、又は C_{3-8} シクロアルキルから選択される) から選択される ;

R^2 は、水素、シアノ、 CO_2R^5 、 $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ 、テトラゾール、又はイソオキサジアゾールから選択される ;

R^3 は、水素、シアノ、 CO_2R^5 、 $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、又は $(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^5$ から選択される ;

R^4 は、水素、 OR^5 、 C_{1-8} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、又はメチレンジオキシ (2個の R^4 置換

基が隣接した炭素原子上に存在するとき) から選択される ;

R^5 及び R^6 は各々独立に、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル、及びハロゲン置換 C_{3-8} シクロアルキルから選択される ;

R^8 は、水素、シアノ、又は SO_2R^5 から選択される ;

R^{12} 及び R^{13} は各々独立に、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 CHO 、 COR^5 、 CONR^5R^6 、 $(\text{CH}_2)_q\text{OR}^5$ から選択される ;

R^{14} は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、モルホリニル、ピペラジニル、 d -バレロラクタミル、2-ピロリドニル、チエニル、フラニル、ピリジニル、ナフチル、又は非置換、一置換もしくは多置換のフェニル (フェニル上の置換基は独立に C_{1-4} アルキル、 $\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 OR^5 又はハロゲンから選択される) から選択される ;

R^{15} は、水素又はヒドロキシから選択される ;

m 、 n 、及び q は各々独立に0~3の整数である、但し、 m と n の両方が0のとき、 X は、 CH_2 、 CHF 、 CHR^5 、 CR^5R^6 、 CF_2 、 CHCHF_2 、 $\text{C}=\text{CF}_2$ 、又は $\text{C}=\text{O}$ から選択

される；

pは0～5の整数である)

を有する化合物及び医薬として許容できるその塩である。

好ましくは、 R^1 は、非置換、一置換もしくは多置換のフェニル（フェニル上の置換基は独立に、ハロゲン、シアノ、 CO_2R^5 、 OR^5 、 $\text{CON}(R^5)_2$ 、メチレンジオキシ、 C_{1-4} アルキル、もしくはハロゲン置換 C_{1-4} アルキルから選択される）、ピリジル、チエニル、フラニル、又は非置換、一置換、もしくは多置換のナフチル（ナフチル上の置換基は独立に、 CF_3 、フェニル、 OR^5 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、又は C_{3-8} シクロアルキルから選択される）から選択され、pは0～3の整数である。

本発明の一つの実施態様には、

Zは、 CH 、 CCO_2R^5 、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2(R^5)_2$ 、 COR^{12} 、 CNR^{12} 、 R^{13} 、又は $\text{C}(\text{CH}_2)_q\text{CN}(R^5)_2$ から選択される；

R^1 は、非置換、一置換もしくは多置換のフェニル（フェニル上の置換基は独立に、ハロゲン、シアノ、 CO_2R^5 、 OR^5 、 $(\text{CH}_2)_q\text{CON}(R^5)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2R^5$ 、又は

C_{1-4} アルキルから選択される）；又は、非置換、一置換もしくは多置換の、ピリジル、チエニル、フラニル、もしくはナフチル（ピリジル、チエニル、フラニル、もしくはナフチル上の置換基は独立に、 CF_3 、フェニル、 OR^5 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、又は C_{3-8} シクロアルキルから選択される）から選択される；

R^4 は、水素、 OR^5 、 C_{1-8} アルキル、又はハロゲンから選択される；

R^{14} は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、モルホリニル、ピペラジニル、 δ -バレロラクタミル、2-ピロリドニル、チエニル、フラニル、ピリジニル、ナフチル、又は非置換、一置換もしくは多置換のフェニル（フェニル上の置換基は独立に C_{1-4} アルキル、 OR^5 、又はハロゲンから選択される）から選択される；

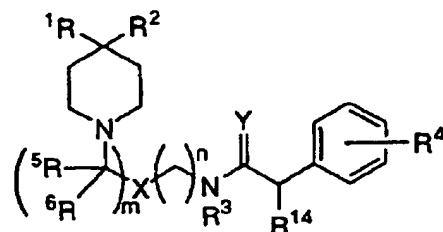
R^{15} は、水素；

及び他の全ての変化しうる基は上記定義の通りである；

但し、 m 及び n が両方とも0のとき、 X は、 CH_2 、 CHF 、 CHR^5 、 CR^5R^6 、 CF_2 、 CHCHF_2 、 $\text{C}=\text{CF}_2$ 、又は $\text{C}=\text{O}$ から選択される；

ことを特徴とする化合物及び医薬として許容できるその塩がある。

本発明のクラスには、式



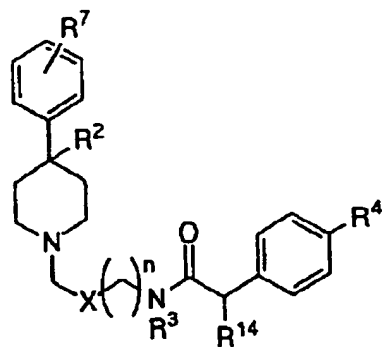
(式中、

R^1 は、非置換、一置換もしくは多置換のフェニル（フェニル上の置換基は独立に、ハロゲン、シアノ、 CO_2R^5 、 OR^5 、 $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ 、又は C_{1-4} アルキルから選択される）；ピリジル；チエニル；フラニル；又は非置換、一置換もしくは多置換のナフチル（ナフチル上の置換基は独立に、 CF_3 、フェニル、 OR^5 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、又は C_{3-8} シクロアルキルから選択される）から選択される；

他の全ての变化しうる基は上記定義の通りである）

を有する化合物及び医薬として許容できるその塩がある。

本発明の一サブクラスには、式



(式中、

R^2 は、シアノ又は CO_2R^5 から選択される；

R^4 は、水素、ハロゲン、又は C_{1-4} アルキルから選択される；

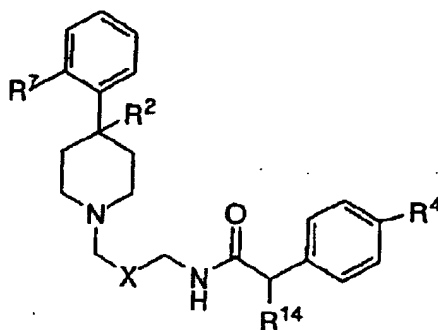
R^7 は、水素、 CF_3 、シアノ、ハロゲン、又は C_{1-4} アルキルから選択される；

R^{14} は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、又は非置換、一置換もしくは多置換のフェニル（フェニル上の置換基は独立に、ハロゲン、又は C_{1-4} アルキルから選択される）から選択される；

全ての他の変化しうる基は上記定義の通りである）

を有する化合物及び医薬として許容できるその塩がある。

式



（式中、

R^5 は、 C_{1-4} アルキルである；

R^{14} は、 C_{3-8} シクロアルキル、又は非置換もしくは一置換のフェニル（置換基はハロゲン又は C_{1-4} アルキルから選択される）から選択される；

全ての他の変化しうる基は上記定義の通りである）

を有する化合物及び医薬として許容できるその塩は、本発明の例である。

本発明の例は、

Xは、 CH_2 、 CHOH 、又は $\text{C}=\text{O}$ から選択される；

R^2 は、シアノ又は CO_2CH_3 から選択される；

R^4 は、水素、クロロ、又はメチルから選択される；

R^7 は、水素、クロロ、又はメチルから選択される；

R¹⁴は、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、p-トリル、又はp-クロロフェニルから選択される；

ことを特徴とする化合物及び医薬として許容できるその塩である。

本発明の具体例は、

2, 2-ビス (4-クロロフェニル) -N- [3- (4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル) -プロピルアセトアミド；

2, 2-ビス (4-クロロフェニル) -N- [3- (4-シアノ-4- {2-メチルフェニル} ピペリジン-1-イル) プロピル] アセトアミド；

2, 2-ビス (4-クロロフェニル) -N- [3- (4- {2-クロロフェニル} 4-シアノピペリジン-1-イル) プロピルアセトアミド；

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N- [3- (4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル) -プロピル] アセトアミド塩酸塩；

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N- [3- (4-カ

ルボキシメチル} 4-フェニルピペリジン-1-イル) プロピル] アセトアミド塩酸塩；

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N- [3- (4-シアノ-4- {2-メチルフェニル} ピペリジン-1-イル) プロピル] アセトアミド；

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N- [3- (4- {2-クロロフェニル} 4-シアノピペリジン-1-イル) プロピル] アセトアミド；

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N- [3- (4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル) 2-ヒドロキシプロピル] アセトアミド；

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N- [3- (4-シアノ-4- {2-メチルフェニル} ピペリジン-1-イル) 2-ヒドロキシプロピル] アセトアミド；

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N- [3- (4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル) 2-オキシプロピル] アセトアミド；

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N- [3- (4-シアノ-4- {2-メチルフェニル} ピペリジン-1-イル) 2

ーオキソプロピル] アセトアミド；又は

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N-[3-{4-(2-ベンズアミド)
) ピペリジン-1-イル] -プロピル] アセトアミド；

から選択されることを特徴とする化合物及び医薬として許容できるその塩である。

。本発明の一つの例は、治療有効量の上記の任意の化合物と医薬として許容できる担体を含む医薬組成物である。本発明の一つの例は、上記の任意の化合物と医薬として許容できる担体を組合せてなる医薬組成物である。本発明のもう一つの例は、上記の任意の化合物と医薬として許容できる担体を混合することを特徴とする医薬組成物の製造方法である。

本発明のもう一つの例は、更に治療有効量のテストステロン5-アルファレダクターゼ阻害剤を含む組成物である。好ましくは、テストステロン5-アルファレダクターゼ阻害剤は、1型、2型、両方1型と2型（即ち、1型テストステロン5-アルファレダクターゼ阻害剤及び2型テストステロン5-アルファレダクターゼ阻害剤の両方と混合した上記化合物を含む3成分組合せ）、又は二重1型・2型テストステロン5-アルファ

レダクターゼ阻害剤である。更に好ましくは、テストステロン5-アルファレダクターゼ阻害剤は2型テストステロン5-アルファレダクターゼ阻害剤である。最も好ましくは、テストステロン5-アルファレダクターゼ阻害剤はフィナステライドである。

より詳細には、前立腺肥大の治療方法であって、治療有効量の上記化合物（又は組成物）を治療の必要のある患者に投与することを特徴とする上記方法である。

。更に、本発明の例は、BPHの治療方法であって、BPHを軽減させるのに有効な投与量で、上記化合物（又は組成物）が血圧降下を引き起さないことを特徴とする上記方法である。

本発明のもう一つの例は、前立腺肥大の治療方法であって、上記化合物を、テストステロン5-アルファレダクターゼ阻害剤と組合せて投与することを特徴と

する上記方法である。好ましくは、テストステロン5-アルファレダクターゼ阻害剤はフィナステライドである。

本発明の更なる例は、前立腺組織の収縮の抑制方法又は尿道平滑筋の弛緩方法であって、治療有効量の上記化合物の任意のもの（又は組成物の任意のもの）を治療の必要のある患者に投

与することを特徴とする上記方法である。

更に詳細には、前立腺組織の収縮の抑制方法又は尿道平滑筋の弛緩方法であって、前立腺組織の収縮を阻害するのに有効な投与量で、上記化合物（又は組成物）が副作用として血圧降下を引き起こさないことを特徴とする上記方法は、本発明の一例である。

更に詳細には、前立腺組織の収縮の抑制方法又は尿道平滑筋の弛緩方法であって、上記化合物（又は組成物）を、テストステロン5-アルファレダクターゼ阻害剤と組合せて投与することを特徴とする上記方法は、本発明の一例である。好ましくは、テストステロン5-アルファレダクターゼ阻害剤はフィナステライドである。

より詳細には、アルファ1aレセプターの拮抗作用によって治療可能な疾患の治療方法であって、治療の必要のある患者に、上記疾患の治療に有効な量の上記化合物の任意のものを投与することを特徴とする上記方法は、本発明の一例である。アルファ1aレセプターの拮抗作用によって治療可能な疾患にはBPH、高眼圧、高コレステロール、インポテンツ、交換神経媒介疼痛、及び心臓不整脈などがあるが、これらに限定されない。

本発明の更なる一例は、以下のものの必要のある患者において、a) 前立腺肥大の治療、b) 尿道平滑筋の弛緩、又はc) 前立腺組織の収縮の抑制のための医薬の製造における、上記化合物の任意のものの使用である。

本発明の更なる一例は、以下のものの必要のある患者において、a) 前立腺肥大の治療、b) 尿道平滑筋の弛緩、又はc) 前立腺組織の収縮の抑制のために有用である薬剤であって、上記薬剤の有効成分が上記化合物の任意のものであるこ

とを特徴とする上記薬剤である。

発明の詳細な説明

本発明の代表的化合物は、ヒトアルファ1 a アドレナリンレセプターに対して高選択性を有する。この選択性は、これらの化合物が、拡張期血圧に実質的に影響を与えることなく、尿道内圧力を減少させるための選択性を有するということである。

本発明の代表的化合物は、ヒトアルファ1 a アドレナリンレセプタータイプに対してマイクロモル以下のアフィニティを有するが、ヒトアルファ1 d とアルファ1 b アドレナリンレセプターサブタイプ、及び多くのG-タンパク質結合ヒトレセプ

ターに対しては1/10以下のアフィニティしか有しない。本発明の特別の代表的化合物は、ヒトアルファ1 a アドレナリンレセプターサブタイプに対してナノモル及びナノモル以下のアフィニティを有するが、ヒトアルファ1 d とアルファ1 b アドレナリンレセプターサブタイプ、及び多くの他のG-タンパク質結合ヒトレセプターに対しては1/30以下のアフィニティしか有しない。本発明の好適化合物は、ヒトアルファ1 a アドレナリンレセプターに対して、ヒトアルファ1 d 又はアルファ1 b アドレナリンレセプターに対するよりも400倍以上小さい K_i を有し、試験した他の全てのヒトG-タンパク質結合レセプター（セロトニン、ドーパミン、アルファ2アドレナリン、ベータアドレナリン、又はムスカリンの各レセプターを含む）よりもヒトアルファ1 a アドレナリンレセプターに対して500倍以上の選択性を有する。

これらの化合物は、アルファ1 a レセプターを拮抗するのに有効な投与量で投与される（BPHのようにこのような治療が必要な場合）。医薬としての使用の場合、本発明の化合物の塩は、非毒性の“医薬として許容できる塩”を指す。しかし、他の塩も、本発明の化合物又は医薬として許容できるそれらの塩

の製造において有用でありうる。本発明の化合物の適切な医薬として許容できる塩には、酸付加塩があるが、それらは、例えば本発明の化合物の溶液と、以下の

もののような医薬として許容できる酸の溶液を混合することによって生成させる：塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、カルボン酸、又はリン酸。更に、本発明の化合物が酸部分を有する場合、適切な医薬として許容できるそれらの塩には、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩又はカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩又はマグネシウム塩）、及び適切な有機リガンドと形成される塩（例えば4級アンモニウム塩）が含まれる。従って、代表的な医薬として許容できる塩には、以下のものが含まれる：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、カルシウム塩、カムシレート、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、ジ塩酸塩、エデテート、エジシレート、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコシルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨ

ウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオネート、ラウリル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシレート、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムチン酸塩、ナブシレート、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩（エンボネート）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、サブアセテート、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート、トシレート、トリエトヨーダイド、及びバレリアン酸塩。

本発明はその範囲内に本発明の化合物のプロドラッグを含む。一般的に、このようなプロドラッグは、インビボで必要な化合物に容易に転換できる、本発明の化合物の機能性誘導体である。適切なプロドラッグ誘導体の選択と製造の通常の方法は、例えば“Design of Prodrugs”、H. Bundgaard編、Elsevier, 1985に記載されている。これらの化合物の代謝生成物には、本発明の化合物を生物的環境に導入して生成される活性種がある。

本発明の化合物が少なくとも一つのキラル中心を有する場合、化合物はエナン

チオマーとして存在しうる。本発明の化合物が2個以上のキラル中心を有する場合、更にジアステレオマーと

して存在しうる。それらのこのような異性体及びそれらの混合物は全て本発明の範囲内に包含されることを理解すべきである。更に、本発明の化合物の結晶形態の幾つかは、多形相として存在しえ、それ自体、本発明に含まれるものとする。更に、本発明の化合物の幾つかは、水（即ち、水和物）又は普通の有機溶媒との溶媒和物を形成しうる。このような溶媒和物も本発明の範囲内に包含される。

“アルキル”という用語は、1～10個の総炭素原子、又はこの範囲内の任意の個数の炭素原子を有する、直鎖又は分岐鎖のアルカンを意味するものとする（即ち、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチルなど）。

“アルケニル”という用語は、2～10個の総炭素原子、又はこの範囲内の任意の個数の炭素原子を有する、直鎖又は分岐鎖のアルケンを意味するものとする。

本明細書で使用する“アリール”という用語は、別に特記されている場合を除き、フェニル又はナフチルなどの非置換一置換、又は多置換の芳香族基を指す。

“シクロアルキル”という用語は、3～8個の総炭素原子を

有する環状アルカンを意味するものとする（即ち、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、又はシクロオクチル）。

“アルキル”もしくは“アリール”という用語、又はそれらが接頭語として置換基の名称（例えば、アラルコキシアリーロキシ）にある場合、“アルキル”及び“アリール”に対し上記の制限を含むものと理解すべきである。炭素原子の指定数（例えば、C₁₋₁₀）は、アルキル部分もしくは環状アルキル部分の中の炭素原子数を独立に指す、又はアルキルがその接頭語として存在するより大きな置換基のアルキル部分を独立に指す。

“ハロゲン”という用語は、ヨウ素、臭素、塩素、及びフッ素を含むものとす

る。

”置換”という用語は、命名された置換基による多重の置換を含むと考えられたい。本明細書で使用する“多置換”という用語は、命名された置換基による二置換、三置換、四置換、及び五置換を含むものとする。

多重置換基部分が開示され、又はクレームされる場合、置換のある化合物は、開示され、又はクレームされる置換基部分の一つ以上によって（単数又は複数）、独立に置換されることが

できる。

本明細書で使用するヘテロ環という用語は、非置換もしくは置換された安定な5員～7員の単環系であって、その単環系は飽和又は不飽和でありえ、炭素原子とN、O又はSから選択される1個～3個のヘテロ原子からなり、窒素ヘテロ原子と硫黄ヘテロ原子は必要に応じて酸化されえ、窒素ヘテロ原子は必要に応じて4級化されうる。ヘテロ環はヘテロ原子又は炭素原子に結合しえ、それにより安定な構造ができうる。このようなヘテロ環基の例には、ピペリジニル、ピペラジニル、オキシピペラジニル、オキシピペリジニル、オキシピロリジニル、オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、ピロリジニル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ビリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、テトラヒドロピラニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、及びオキサジアゾリルなどがあるが、それらには限定されない。モルホリノ

ルホリニルと同じである。

本明細書で使用する“チエニル”という用語は、以下の基



を指す。

本明細書で使用する“患者”という用語は、治療、観察又は実験の対象である動物、好ましくは哺乳動物、最適にはヒトを指す。

本明細書で使用する“治療有効量”という用語は、研究者、獣医、医師又は他の臨床家によって求められ、治療する疾患の症状の軽減を含む、組織、系、動物又はヒトでの生物学的又は医学的応答を起こす活性化化合物又は医薬の量を意味する。

。本発明はまた、一つ以上の本発明の化合物と医薬として許容できる担体を組合せて含む医薬組成物を提供する。好ましくは、これらの組成物は、経口、非経口、鼻内、舌下、又は直腸投与のための、錠剤、ピル、カプセル、粉末、顆粒、滅菌済非経口用溶液もしくは懸濁液、計量済エアゾルもしくは液体スプレー、ドロップ、アンプル、自動注入装置、又は座薬などの単位投与形態として存在する。あるいは、組成物は、一週間に一度、又

は一月に一度の投与に適した形態として存在できうる。例えば、活性化化合物の不溶性塩、例えばデカン酸塩は、筋肉内注射用デポ製剤を提供するように適合しうる。錠剤などの固体組成物を製造する場合、主活性成分は、医薬担体、例えばコーンスターチ、乳糖、砂糖、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、リン酸二カルシウム、又はゴムなどの通常の錠剤化成分、及び他の医薬希釈剤、例えば水と混合されて、本発明の化合物又は医薬として許容できるその塩の均一混合物を含む固体の予め処方された組成物が形成される。これらの予め処方された組成物を均一という場合、組成物が、錠剤、ピル及びカプセルなどの、等しく有効な単位投与形態に容易に細分割できるように、活性成分が組成物中に一様に分散されていることを意味する。次に、この固体の予め処方された組成物を、本発明の活性成分0.1～約500mgを含む、上記タイプの単位投与形態に細分割する。新規組成物の錠剤又はピルは被覆、又はそうでなければ混合でき、持続作用という利点を有する投与単位を提供できる。例えば、錠剤又はピルは、内部投与成分と外部投与成分を含みうるが、後者は前者に対する被覆形態である。2成分は腸層で分離されうるが、その腸層は胃で

の崩壊に抵抗するように作用し、内部成分が十二指腸にそのまま送られ、又は放出を遅延させることができる。種々の物質をこのような腸層又は被覆用を使用できるが、このような物質には、幾つかの重合酸、及び重合酸と、シェラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースなどの物質との混合物がある。

本明細書で使用する“組成物”という用語は、特定の量の特定の成分を含む製品、及び直接的又は間接的に特定の量の特定の成分の組合せから製造される製品を包含するものとする。

本発明の新規組成物が経口又は注射によって投与されるために導入される液体形態には、水溶液、適切に着香したシロップ、水性もしくは油性懸濁液、綿実油、ゴマ油、ココナツ油又はピーナツ油などの食用油を含む着香エマルション、並びにエリキシル剤及び同様の医薬ビヒクルなどがある。水性懸濁液のための適切な分散剤又は懸濁剤には、トラガカント；アカシアなどの合成及び天然ゴム、アルギン酸、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチンなどがある。

本発明の化合物の製造方法によって立体異性体の混合物が製造される場合、これらの異性体は、分取クロマトグラフィーな

どの通常の技術によって分離されうる。化合物はラセミ体として製造されうるし、又は個々のエナンチオマーはエナンチオ特異的合成もしくは分割によって製造されうる。化合物は、例えば標準的技術、例えば光学活性酸（（-）-ジ-*p*-トルオイル-*d*-酒石酸及び／又は（+）-ジ-*p*-トルオイル-*l*-酒石酸など）との塩形成によるジアステレオマー対の形成、次の分別結晶化及び遊離塩基の再生成によって、成分のエナンチオマーに分割されうる。化合物はまた、ジアステレオマーエステル又はアミドの形成、次のクロマトグラフィー分離及びキラル助剤の除去によって分割されうる。あるいは、化合物は、キラルHPLCカラムを用いて分割されうる。

本発明の化合物の製造過程で、関連する分子の感受性基又は反応性基を保護することが必要であり、及び／又は望ましい場合がある。これは、通常の保護基、例えばProtective Groups in Organic Chemistry, J. F. W. McOmie編, Plenum Pr

ess, 1973 ; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 に記載のものによって達成できる。保護基は、当業界公知の方法を用いて、通常の次の段階で除去する。

$\alpha 1 a$ レセプターへのアフィニティを有する化合物の結合特異性は、 $\alpha 1 a$ レセプターを発現しているトランスフェクトされた細胞株から得られた膜と、アルファアドレナリンレセプターの他のタイプ（例えば、 $\alpha 1 d$ 、 $\alpha 1 b$ ）又はベータアドレナリンレセプターを発現することが知られている細胞株又は組織からの膜に対するアフィニティを比較することにより分る。クローン化ヒト $\alpha 1 d$ 、 $\alpha 1 b$ 及び $\alpha 1 a$ レセプターの発現、並びに公知の選択的アンタゴニストとの結合特性の比較により、化合物の選択及び予測可能な薬理活性を有する新規化合物を合理的に見出すことができる。ヒトアルファ $1 a$ アドレナリンレセプターサブタイプのこれらの化合物による拮抗作用は、麻酔した動物で機能的に証明する。これらの化合物を用いて、起立性低血圧効果を示すことなく尿量を増加させる。

本発明の化合物が $\alpha 1 a$ レセプターに特異的に結合しうることによって、本発明の化合物はBPH治療に有用である。 $\alpha 1 a$ レセプターに対するアフィニティを有する化合物の結合特異性を、アルファアドレナリンレセプターの他のタイプ又はベータアドレナリンレセプターに対する結合アフィニティに対して比較する。最近、 $1-a$ サブタイプのヒトアルファア

ドレナリンレセプターは同定、クローン化、発現された。このことは、WO 94/08040（1994年4月14日公開）及びWO 94/21660（1994年9月29日公開）【各々は引用により本明細書に含まれるものとする】に開示されている。哺乳動物細胞株で発現されたクローン化ヒト $\alpha 1 a$ レセプターを用い、レセプターに結合し、その機能を変えるリガンドを発見できる。クローン化ヒト $\alpha 1 d$ 、 $\alpha 1 b$ 、及び $\alpha 1 a$ レセプターの発現並びにそれらの結合特性の公知の選択的アンタゴニストとの比較により、化合物の選別及び予測可能な薬理活性を有する新規化合物を合理的に見出すことができる。

選択的ヒト α 1 α アドレナリンレセプター拮抗作用を有する本発明の化合物は更に、逆スクリーニングによって規定されることができうる。このことは、異なる生物機能を媒介する他のレセプターを用い、当業界公知の方法により達成される〔例えば、WO94/10989（1994年5月26日公開）； 米国特許第5,403,847号（1995年4月4日発行）を参照されたい〕。種々のヒトアルファ1アドレナリンレセプターサブタイプの間で選択的で、且つ他のレセプター、例えばアルファ2アドレナリンレセプター、 β -アドレナリンレセプター、 Δ

スカリンレセプター、セレクトニンレセプターなどに対して低アフィニティーを有する化合物が特に好ましい。これらの非特異的活性が無いことは、種々のヒトアルファ1アドレナリンレセプターに対する高アフィニティーを有する化合物の同定のために本明細書で開示した方法と類似の方法で、クローン化され発現されたレセプターを用いて確認できる。更に、機能的生物試験を用いて、アルファ1 α アドレナリンレセプターアンタゴニストとして同定された化合物の効果を確認できる。

本発明はまた、本発明の治療の新規方法における使用のための適切な局所、経口、全身及び非経口用の医薬組成物を提供するという目的を有する。ヒトアルファ1 α アドレナリンレセプターの特異的拮抗作用のための使用での活性成分として本発明の化合物を含む組成物は、全身的投与のための通常のビヒクル中での種々の治療用投与形態で投与されうる。例えば、化合物は、錠剤、カプセル（各々は時間規定放出型組成物及び持続放出型組成物を含む）、ビル、粉末、顆粒、エリキシル剤、チンキ剤、溶液、懸濁液、シロップ及びエマルジョンなどの経口投与形態、又は注射により投与できる。同様に、本発明の化合物はまた、静脈内（ボラスと点滴の両方）、腹腔内、皮下、密

封の有無の局所、又は筋肉内形態で投与されうるが、全ての使用形態は製薬業界の当業者に周知である。所望の化合物の有効だが非毒性量がアルファ1 α アンタゴニスト剤として使用できる。

好都合にも、本発明の化合物は、単一1日投与で投与できうるし、又は総1日

投与量が1日当り2回、3回もしくは4回の分割投与で投与されうる。更に、本発明の化合物は、適切な鼻内ビヒクルの局所使用を介し鼻内形態で投与できうるし、又は当業者周知の経皮膚パッチの形態を使用し、経皮膚経路で投与できうる。経皮膚デリバリー系の形態で投与するために、投与は勿論、投与中間歇的よりも連続的である。

本発明の化合物を用いる投与法は、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別、医学的狀態；治療する疾患の程度；投与経路；患者の腎肝機能；及び使用する特定の化合物を含む種々の因子に基づき選択される。通常の技術を有する医師又は獣医は、疾患の進行を予防、防止、又は阻止するために必要な薬剤の有効量を容易に決定でき処方できる。毒性無くして効力を与える範囲内の薬剤濃度を達成するのに最適な正確さのために、標的部位の薬剤の利用性の動力学に基づく投与法が必要である。このた

めには、薬剤の分布、平衡、及び排除を考慮することが必要である。

本発明の方法において、本明細書で詳細に記載した化合物は、活性成分を形成でき、典型的には、意図した投与形態、即ち経口用錠剤、カプセル、エリキシル剤、シロップなどに関し適切に選択され、通常の医薬実施と一致した適切な医薬用希釈剤、賦形剤、又は担体（本明細書では集散的に“担体”物質という）と混合して投与される。

例えば、錠剤又はカプセルの形態での経口投与の場合、活性成分は、エタノール、グリセロール、水などの経口用、非毒性の医薬として許容できる不活性担体と混合できる。更に、所望又は必要のあるとき、適切な結合剤、潤滑剤、崩壊剤及び着色剤も混合物に導入できる。適切な結合剤の非限定例は、澱粉、ゼラチン、グルコースもしくはペクター乳糖などの天然の糖、コーン甘味料、アカシア・トラガカント・アルギン酸ナトリウムなどの天然及び合成ゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどである。これらの投与形態で使用する潤滑剤の非限定例は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸

ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどである。崩壊剤の非限定例は、澱粉、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンゴムなどである。

液体は、合成及び天然のゴム（例えば、トラガカント、アカシア、メチルセルロースなど）などの適切な着香懸濁剤又は分散剤中で形成される。使用されうる他の分散剤の例はグリセリンなどである。非経口投与の場合、滅菌済懸濁液と溶液が望ましい。一般的に適切な保存剤を含む等張性製剤は、静脈内投与が望ましいときに使用される。

本発明の化合物はまた、小さな単一ラメラ小胞、大きな単一ラメラ小胞、及び多ラメラ小胞などのリボソームデリバリー系の形態で投与できる。リボソームは、種々のリン脂質、例えばコレステロール、ステアリルアミン、又はホスファチジルコリンから形成できる。

本発明の化合物はまた、化合物分子が結合する個々の担体としてモノクローナル抗体の使用によって送達できうる。本発明の化合物はまた、標的に向けられた薬剤担体として可溶性ポリマーと結合できうる。このようなポリマーの例は、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメ

タクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、又はパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンなどである。更に、本発明の化合物は、薬剤放出の制御を達成するのに有用なクラスのス生分解性ポリマー、例えばポリ乳酸、ポリε-カプロラク톤、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、及びハイドロゲルの架橋性もしくは両親媒性ブロックコポリマーなどと結合されうる。

本発明の化合物は、ヒトアルファ1αアドレナリンレセプターの特異的遮断が必要なきはいつでも、上述の組成物中で、且つ当業界で確立された投与法に基づき投与されうる。

本発明の化合物の1日の投与量は、1日当り成人1人当り0.01~1,000mgの広い範囲で変化させることができる。経口投与の場合、好ましくは、組成物は、治療する患者への症状に合わせた投与量のために、活性成分を0.01

、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0及び100mg含む錠剤の形態で提供される。典型的には、医薬は、活性成分を約0.01mg～約500mgを含む。

む。好ましくは、活性成分を約1mg～約100mg含む。有効量の薬剤は、通常1日当たり体重1kg当たり約0.0002～約250mgの投与レベルで供給される。好ましい範囲は、1日当たり体重1kg当たり約0.001～100mgであり、特に約0.001～約7mgである。化合物は、1日当たり1回～4回の投与法で投与されうる。

本明細書の化合物は、ヒト $\alpha 1$ アドレナリンレセプターの最適拮抗作用を得るために、一方可能性ある毒性を最小化するために、ルーチンな試験によって規定される適切な投与量で単独で使用できうる。更に、BPHの影響を軽減する他の薬剤の同時投与又は連続的投与が望ましい。従って、一つの実施態様では、このことは、本発明の化合物とヒトテストステロン5- α レダクターゼ阻害剤の投与を含む。5- α アルファレダクターゼアイソザイム2の阻害剤はこの実施態様に含まれる。多くのこのような化合物は現在当業界周知であり、それらの例は、

PROSCAR®（フィナステライドとも言われる、即ち4-アザステロイド；例えば米国特許第4,377,584号及び米国特許第4,760,071号を参照されたい（引用により本明細書に含まれるものとする）などの化合物である。ヒト

5- α レダクターゼアイソザイム2に対する選択性の故に主に

前立腺組織で活性なPROSCAR®に加えて、テストステロン5- α レダクターゼアイソザイム1を阻害するのに特異的に活性な化合物と、アイソザイム1と2の両方に対する二重阻害剤として作用する化合物の組合せは、本発明の化合物との組合せにおいて有用である。5- α -レダクターゼ阻害剤として活性な化合物は、WO93/23420、EP0572166；WO93/23050；WO93/23038；WO93/23048；WO93/23041；WO93/23040；WO93/23039；WO93/23376；

WO93/23419、EP0572165；WO93/23051（各々は引用により本明細書に含まれるものとする）に記載されている。

アルファ1 α アドレナリンレセプターアンタゴニストとテストステロン5 α -アルファレダクターゼ阻害剤の投与量は、所望の効果を達成するために、混合されるときに調整する。5 α -アルファレダクターゼ阻害剤とアルファ1 α アドレナリンレセプターアンタゴニストの投与量は独立に最適化されえ、混合して、どちらかの薬剤を単独で使用する場合よりも病理が減少すると

いう相乗効果を達成できることを当業者は理解しよう。本発明の方法に基づき、組合せの個々の成分は、治療過程で異なる時間に別々に投与できうるし、又は分割形態もしくは単一組合せ形態で同時に投与できうる。それ故、本発明は、このような同時又は交互治療法の全てを包含するものと理解されるべきであるし、“投与”という用語はそういうものと解釈されるべきである。

従って、本発明の一つの好適実施態様では、治療の必要のある患者に、BPHを治療するのに有効な、本発明の化合物とフィナステライドの組合せを投与することを特徴とするBPHの治療方法を提供する。患者に投与するフィナステライドの投与量は、 α 1 α アンタゴニストと組合せて、1日当り患者1人当り約0.01mg～約50mgである。好ましくは、組合せて投与されるフィナステライドの量は1日当り患者1人当り約0.2mgから約10mg、より好ましくは約1mg～約10mg、最適には約5mgである。

前立腺肥大の治療の場合、アルファ1 α アドレナリンレセプター遮断作用を有する本発明の化合物は、単一経口用、単一全身用、又は単一非経口用医薬投与組成物中で、4, 7 β -ジメ

チル-4-アザ-5 α -コレスタン-3-オンなどの5 α -レダクターゼ1阻害剤に加えて、フィナステライドなどの5 α -レダクターゼ2阻害剤の治療有効量と混合できる。あるいは、アルファ1 α アドレナリンレセプターアンタゴニストと5 α -レダクターゼ1又は2阻害剤が、別々の経口用、全身用、又は非経口用投与組成物で投与される組合せ治療法を使用できる。例えば、5 α -レダクター

ゼ阻害剤の投与量と組成物を開示する米国特許第4, 377, 584号及び第4, 760, 071号を参照されたい。

本明細書、特にスキームと実施例で使用する略号は以下の通りである。

BCE=ブロモクロロエタン

Boc又はBOC=t-ブチルオキシカルボニル

BOPCI=ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸塩化物

Cbz-Cl=塩化ベンジルオキシカルボニル

DAST=ジエチルアミノスルフトリフルオライド

DEAD=ジエチルアゾカルボキシレート

DMF=N,N-ジメチルホルムアミド、

DMSO=ジメチルスルホキシド

EDCI=1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

Et=エチル

Et₃N=トリエチルアミン

EtOAc=酢酸エチル

EtOH=エタノール

FABLRMS=高速原子衝撃低分解能質量分析法

HMPA=ヘキサメチルホスホルアミド

HPLC=高速液体クロマトグラフィー

HOAc=酢酸

HOBt=1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

i-PrOH=2-プロパノール

i-Pr₂NEt=ジイソプロピルエチルアミン

mCPBA=メタクロロ過安息香酸

Me=メチル

MeOH=メタノール

NMR=核磁気共鳴

PCTLC=分取遠心薄層クロマトグラフィー

PEI=ポリエチレンイミン

Ph=フェニル

RT=保持時間

TEBAC=塩化ベンジルトリエチルアンモニウム

TFA=トリフルオロ酢酸

THF=テトラヒドロフラン

TLC=薄層クロマトグラフィー

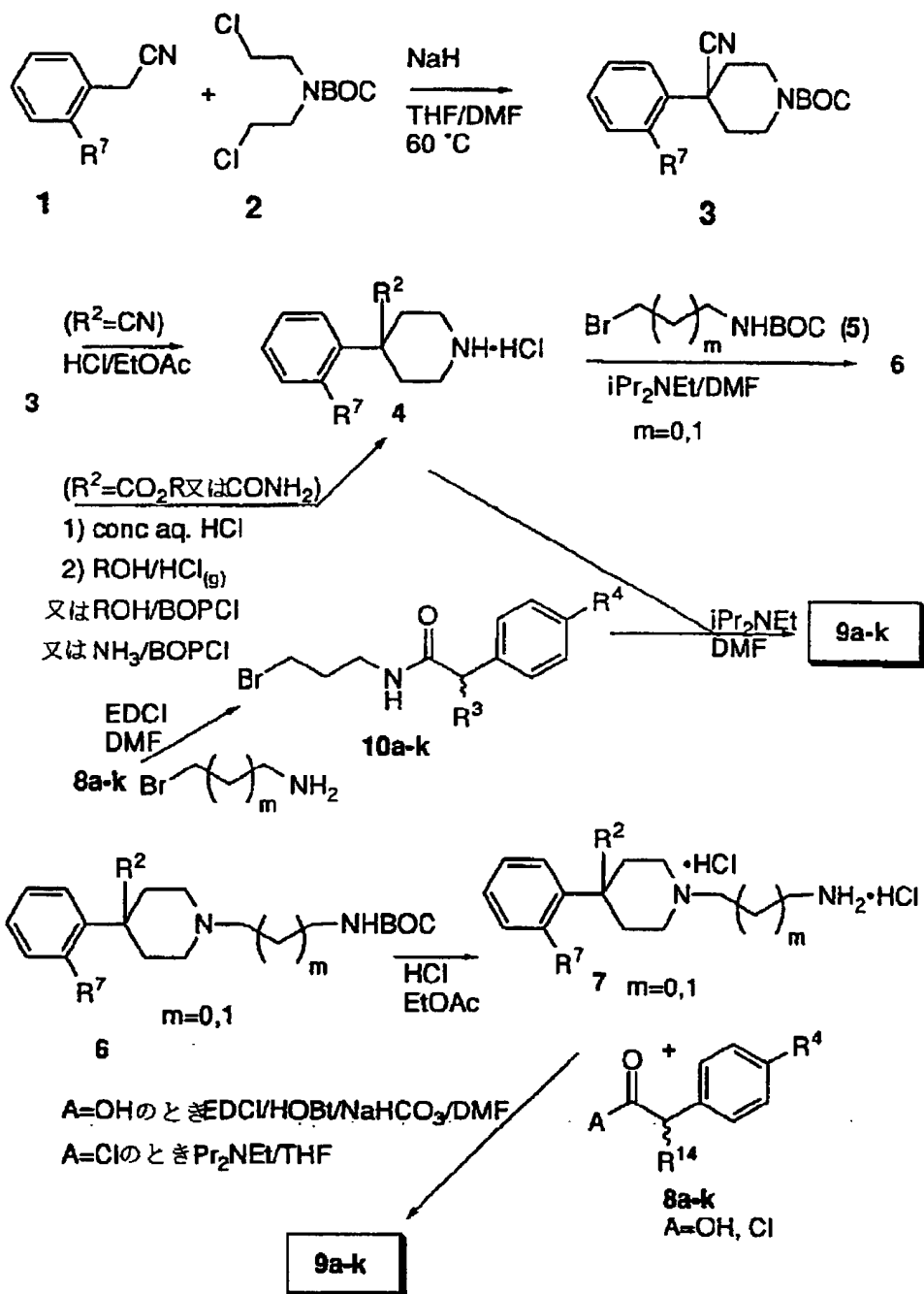
TMS=トリメチルシリル

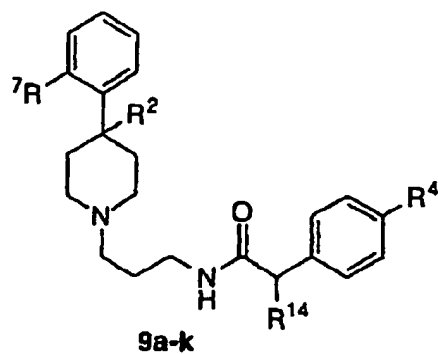
本発明の化合物は、容易に入手できる出発物質、試薬と通常の合成方法を用いて、以下の反応スキームと実施例、又はそれらの改変に基づき、容易に製造できる。これらの反応において、それ自体が当業者に公知の改変を使用することも可能であり、より詳細には記載しない。違うように記載がなければ、全ての変化しうる基は上記の通りである。

4、4-二置換ピペリジン4は、塩基性条件下、置換アセトニトリル誘導体1とN-Bocビスクロロエチルアミンとのスピロ環付加により、良好な収率で製造された。次に、得られたニトリルは加水分解されて、更に加工できたか、又は単純に脱

保護して4を得て、N-Bocプロモプロピルアミン5 (m=1) 又はプロモエチルアミン (m=0) でアルキル化して6を生成できた。次のN-Boc脱保護により7を得て、酢酸誘導体又は酢酸塩化物誘導体8a-kとの結合により、モジュール形式で所望のアミド9a-kを生成させた。あるいは、ピペリジン4をプロモアルキルアミド10a-kでアルキル化した。プロモアルキルアミド10a-kは、アルキル化前に、酢酸誘導体8a-kのプロモプロピルアミン又はプロモエチルアミンへの結合により製造された。

スキーム 1

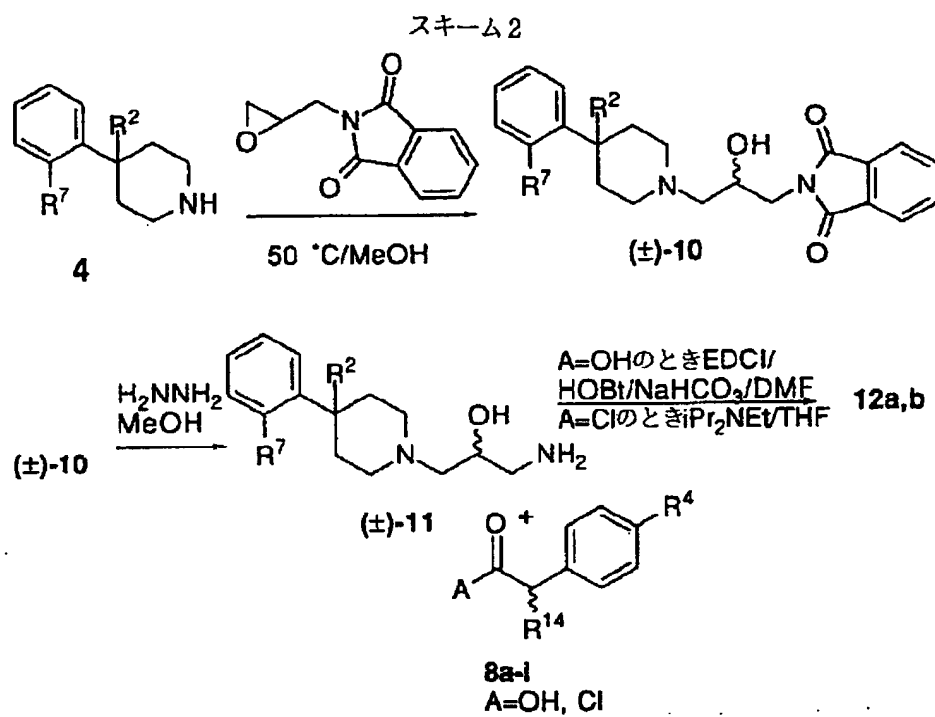


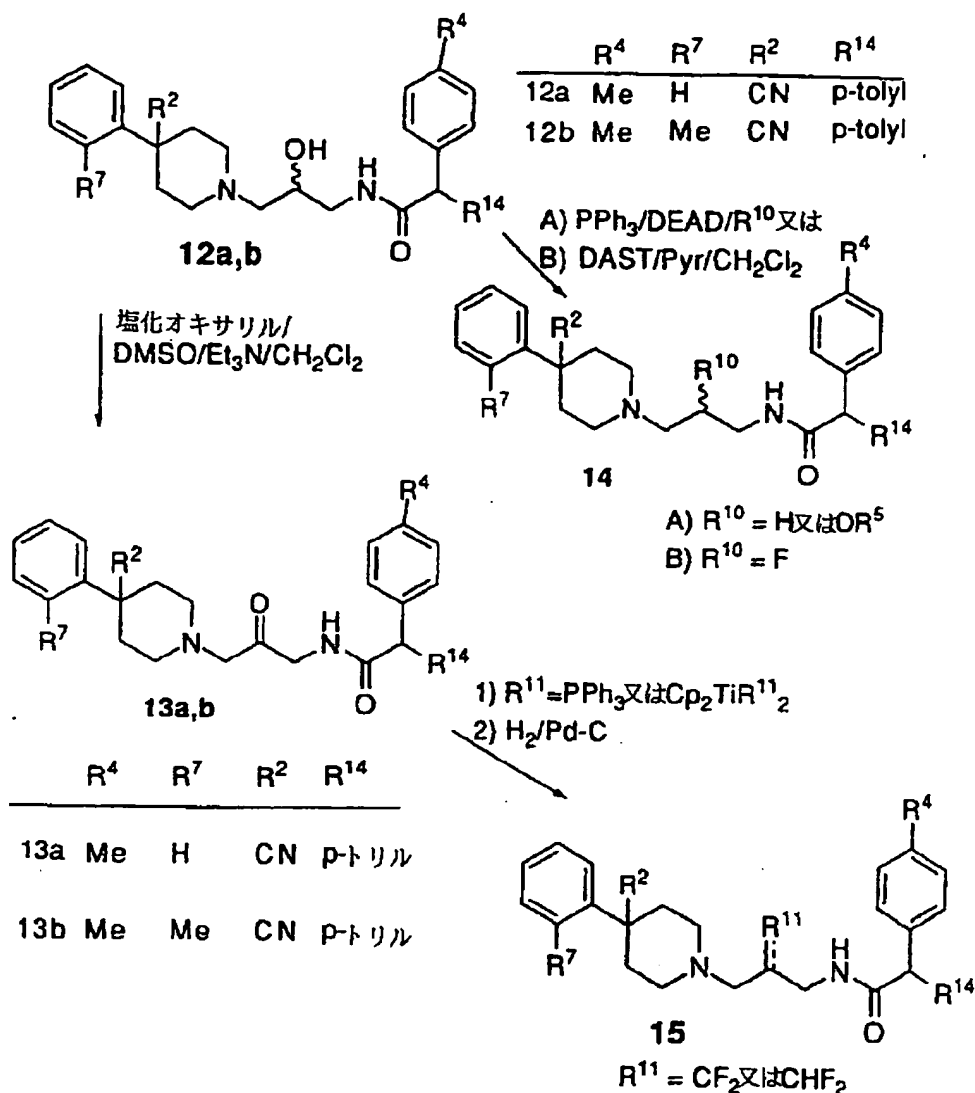


| | R ⁴ | R ⁷ | R ² | R ¹⁴ |
|--------|----------------|----------------|--------------------|-----------------|
| 9a | Me | H | CO ₂ Me | p-トリル |
| 9b | Me | H | CN | p-トリル |
| 9c | H | H | CO ₂ Me | Ph |
| 9d (±) | H | H | CO ₂ Me | シクロヘキシル |
| 9e (±) | H | H | CN | シクロペンチル |
| 9f | Cl | H | CO ₂ Me | p-Cl-Ph |
| 9g | Cl | H | CN | p-Cl-Ph |
| 9h | Me | Me | CN | p-トリル |
| 9i | Me | Cl | CN | p-トリル |
| 9k | Cl | Cl | CN | p-Cl-Ph |

しかし、3個の炭素からなる鎖上に更なる構造要素を有する、9a-kと類似の化合物は、スキーム2で概要を記載した通りに合成した。上記のピペリジン4から出発した。N-(2,3-エポキシプロピル)-フタルイミドとの4の反応によりヒドロキシフタルイミド(±)-10を生成させ、次に、無水ヒドラジンの存在下、(±)-10を脱保護して(±)-11を得た。(±)-11を種々の酢酸誘導体8と結合させて、12a, bを得た。これらのヒドロキシ含有フェニル酢酸アセトアミドをSwern条件下に酸化し、対応するケト誘導体13a, bを得た。ヒドロキシ基又はケト基を使用して更なる官能基化ができることは、こ

の戦略で本質的に有用である。12のような化合物は、Mitsunobu条件下で過剰の求核試薬14のための親電子物質でありうる。一方、13のようなケトンは、例えばオレフィン化され、次に15に還元することができる。





本発明を更に明確にするために以下の実施例を記載するが、本発明は実施例に限定されない。

実施例 1

ビス(2-クロロエチル)-N-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニルアミン

CH₂Cl₂ (150 mL) 中の N-(2,2'-ビスクロロ)ジエチルアミン (23.0 g, 0.130 mol) とジ-tert-ブチルジカーボネート (28.8 g, 0.130 mol) の溶液を室温で N,N-ジイソプロピルエチルアミン (22.52 mL, 0.720 mol) で処理した (1.5 時間)。溶媒を真空除去し、残渣をエーテル (300 mL) で磨砕した。エーテル溶液を集め、真空

濃縮し、清澄油状物としてN-(2, 2'-ビスクロロ)-ジエチル-N-(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニルアミンを得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 3.65 (m, 8H), 1.52 (s, 9H)。

FABLRMS (MeOH中のジチオトレイトールとジチオエリトリトールの3:1混合物) m/e 242 g/モル ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{SCl} = 242.2$ g/モル)。

実施例2

4-シアノ-N-(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル-4-(2-メチルフェニル)ピペリジン

THF/DMFの4:1混合物(15mL)中のビス(2-クロロエチル)-N-(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニルアミン(1.438g, 5.94mmol)と2-メチルフェニルアセトニトリル(600mg, 3.96mmol)の溶液を60℃でNAH(357.9mg, 8.7mmol)で処理した(3日間)。溶媒を真空除去し、残渣をEtOAc(200mL)に溶解し、飽和 NaHCO_3 (50mL)、 H_2O (2×50mL)、及び飽和NaCl水溶液(50mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、真空濃縮した。PCTLC(SiO_2 , 6mm, 100%ヘキサン)により、黄/橙色の油状物として4-シアノ-N-(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル-4-(2-メチルフェニル)ピペリジンを得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.25 (m, 4H), 4.28 (br s, 2H), 3.28 (br t, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.32 (d, 2H, $J=13.0\text{Hz}$), 2.32 (dt, 2H, $J=4.1, 13.0$

Hz), 1.48 (s, 9H)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6mm; 長さ=15cm; グラジエント= CH_3CN [0.1%TFA] - H_2O [0.1%TFA], 5%-95

%, 95-5% (20分)。流速1.5 mL/分; RT=11.730分; 焦点=215 nm; 純度75%)。

実施例3

4-シアノ-4-(2-メチルフェニル)ピペリジン塩酸塩

HCl飽和EtOAc溶液(200 mL)を、4-シアノ-N-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル-4-(2-メチルフェニル)ピペリジン(31 mg, 0.097 mmol)に加えた。得られた混合液を室温で1時間反応させた。EtOAcを真空除去し、白色固体として4-シアノ-4-(2-メチルフェニル)ピペリジン塩酸塩を得た。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.37 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 3.64 (dd, 2H, $J=2.2, 11.4$ Hz), 3.46 (t, 2H, $J=13.5$ Hz), 2.64 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.28 (td, 2H, $J=3.7$ Hz, 13.5 Hz)。

FABLRMS (MeOH中のジチオトレイトールとジチオエリトリートの3:1混合物) m/e 201 g/モル ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2 = 201.3$ g/モル)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6 mm; 長さ=15 cm; グラジエント= CH_3CN [0.1% TFA] - H_2O [0.1% TFA], 5%-95%, 95-5% (20分)。流速1.5 mL/分; RT=5.82分; 焦点=215 nm; 純度100%)。

分析値: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.30 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.25 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ としての計算値 C=60.42, H=6.93, N=10.64; 実測値 C=60.37, H=6.83, N=11.09。

実施例4

4-(2-クロロフェニル)-4-シアノ-N-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニルピペリジン

THF/DMFの4:1混合液(15 mL)中のビス(2-クロロエチル)-N-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニルアミン(9.298 g, 38.4

mmol) と 2-クロロフェニルアセトニトリル (5.0 g, 32.0 mmol) の溶液

を 60℃ で NaH (2.82 g, 70.4 mmol) で処理した (7 日間)。溶媒を真空除去し、残渣を EtOAc (200 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ (50 mL)、H₂O (2×50 mL) 及び飽和 NaCl 水溶液 (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空濃縮した。残渣を 100% MeOH で磨砕し、白色固体として 4-(2-クロロフェニル)-4-シアノ-N-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニルピペリジンを得た。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.53 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 4.28 (br dd, 2H, J=13.4 Hz), 3.26 (m, 2H), 2.52 (dd, 2H, J=2.2, 11.2 Hz), 2.03 (dt, 2H, J=4.0, 9.2 Hz), 2.03 (s, 9H)。

FAB/LRMS (MeOH 中のジチオトレイトールとジチオエリトリートの 3:1 混合物) m/e 321 g/mol (M⁺+H, C₁₇H₂₁N₂O₂Cl=320.8 g/mol)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6 mm; 長さ=15 cm; グラジエント=CH₃CN [0.1% TFA] - H₂O [0.1% TFA], 5%-95%, 95-5% (20 分))。

流速 1.5 mL/分; RT=11.70 分; 焦点=215 nm; 純度 97.4%)。

実施例 5

4-(2-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン塩酸塩

HCl 飽和 EtOAc 溶液 (200 mL) を、4-(2-クロロフェニル)-4-シアノ-N-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)ピペリジン (880 mg, 2.74 mmol) に加えた。得られた混合液を室温で 1 時間反応させた。EtOAc を真空除去し、白色固体として 4-(2-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン塩酸塩を得た。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 7.53 (dd, 1H, $J=2.0, 4.3\text{Hz}$), 7.5 (dd, 1H, $J=2.0, 5.3\text{Hz}$), 7.40 (ddd, 2H, $J=2.0, 6.0, 7.9\text{Hz}$), 3.14 (ddd, 4H, $J=2.2, 10.8, 12.4\text{Hz}$), 2.51 (dd, 2H, $J=2.2, 13.5\text{Hz}$), 2.00 (dt, 2H, $J=3.4, 13.5\text{Hz}$)。

FABLRMS (N_4eOH 中のジチオトレイトールとジチオエリトリトールの3:1混合物) m/e 221g/モル (M^+)

+H, $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2=220.7\text{g/モル}$ 。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6mm; 長さ=15cm; グラジエント= CH_3CN [0.1%TFA] - H_2O [0.1%TFA], 5%-95%, 95-5% (20分)。流速1.5mL/分; RT=5.744分; 焦点=215nm; 純度99.04%)。

分析値: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Cl} \cdot \text{HCl} \cdot 0.60\text{H}_2\text{O}$ としての計算値C=62.26, H=6.18, N=12.10; 実測値C=62.29, H=5.69, N=11.71。

実施例6

4-(2-クロロフェニル)-4-シアノ-N-(3-[N-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)]アミノ)プロピルピペリジン

DMF (2mL) 中の4-(2-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン塩酸塩 (1g, 3.90mmol) とN-(3-ブロモプロピル)-N-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニルアミン (924.3mg, 3.90mmol) の溶液を、室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.056mL, 29.64mmol) で処理した (2日間)。溶媒を真空除去

し、残渣をEtOAc (100mL) に溶解し、飽和 NaHCO_3 (30mL)、 H_2O (2×30mL)、及び飽和 NaCl 水溶液 (30mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、真空濃縮した。PCTLC (SiO_2 , 6mm, 10%MeOH:90% CH_2Cl_2) により、油状物として4-(2-クロロフェニル)

−4−シアノ−N−[3−{N−(1,1−ジメチル−エトキシ)カルボニル}アミノ]プロピルピペリジンを得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.53 (dd, 1H, $J=1.7, 4.3\text{ Hz}$), 7.51 (dd, 1H, $J=2.1, 5.8\text{ Hz}$), 7.40 (m, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.54 (m, 6H), 2.11 (dd, 2H, $J=2.0, 13.2\text{ Hz}$), 1.72 (br t, 2H, $J=6.5\text{ Hz}$), 1.44 (s, 9H)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6mm; 長さ=15cm; グラジエント= CH_3CN [0.1%TFA] − H_2O [0.1%TFA], 5%−95%, 95−5% (20分)。流速1.5mL/分; RT=7.935分; 焦点=215nm; 純度93.76%)。

実施例7

N−(3−アミノ)プロピル−4−(2−クロロフェニル)−4−シアノピペリジン二塩酸塩

飽和HCl−EtOAc溶液(200mL)を、4−(2−クロロフェニル)−4−シアノ−N−(3−[N−{1,1−ジメチルエトキシカルボニル}]アミノ)プロピルピペリジン(1.12mg, 3.0mmol)に加えた。得られた混合液を室温で1時間反応させた。EtOAcを真空除去し、4−(2−クロロフェニル)−4−シアノ−N−(3−アミノ)プロピル−ピペリジン二塩酸塩を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 7.57 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 3.89 (d br d, 2H, $J=12.9\text{ Hz}$), 3.43 (m, 4H), 3.1 (br dt, 2H, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.93 (br d, 2H, $J=15.4\text{ Hz}$), 2.55 (br dt, 2H), 2.22 (m, 2H)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6mm; 長さ=15cm; グラジエント= CH_3CN [0.1%TFA] − H_2O [0.1%TFA], 5%−95%, 95−5% (20分))。

流速1.5 mL/分; RT=5.36分; 焦点=215 nm; 純度95.5%)

。

実施例8

4-シアノ-N-(3-[N-{1,1-ジメチルエトキシカルボニル}アミノ]-4-(2-メチルフェニル)プロピルピペリジン

DMF (2 mL) 中の4-シアノ-4-(2-メチルフェニル)ピペリジン塩酸塩 (1 g, 4.22 mmol) とN-(3-ブロモプロピル)-N-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニルアミン (1.1 g, 4.65 mmol) の溶液を、室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.5 mL, 32.07 mmol) で処理した (4日間)。溶媒を真空除去し、残渣をEtOAc (100 mL) に溶解し、飽和NaHCO₃ (30 mL)、H₂O (2×30 mL)、及び飽和NaCl水溶液 (30 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空濃縮した。PCTLC (SiO₂, 6 mm, 10% MeOH; 90% CH₂Cl₂) により、4-シアノ-4-(2-メチルフェニル)-N-[3-{1,1-ジメチルエトキシ}カルボニル]アミノ]プロピルピペリジンを油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.26 (m, 4H), 3.22 (d, 2H, J=6.0 Hz), 3.05 (br d, 2H, J=12.2 Hz), 2.65 (s, 3H), 2.54 (m, 4H), 2.31 (br dd, 2H, J=13.4 Hz), 2.06 (br dt, 2H, J=12.2 Hz), 1.71 (t, 2H, J=6.0 Hz), 1.44 (s, 9H)。

FABLRMS (MeOH中のジチオトレイトールとジチオエリトリートの3:1混合物) m/e 358 g/モル (M⁺+H, C₂₅H₂₉N₂O₅SCl=357.6 g/モル)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6 mm; 長さ=15 cm; グラジエント=CH₃CN [0.1% TFA] - H₂O [0.1% TFA], 5%-95%, 95-5% (20分)。流速1.5 mL/分; RT=7.982分; 焦点=215 nm; 純度96.50%)。

実施例9

N-(3-アミノ)プロピル-4-シアノ-4-(2-メチルフェニル)ピペリジン二塩酸塩

HCl飽和EtOAc溶液(200mL)を、4-シアノ-

N-(3-[N-{1,1-ジメチルエトキシカルボニル}]アミノ)4-(2-メチルフェニル)プロピルピペリジン(900mg, 2.51mmol)に加えた。得られた混合液を室温で反応させた(1時間)。EtOAcを真空除去し、4-シアノ-4-(2-メチルフェニル)-N-(3-アミノ)プロピルピペリジン二塩酸塩を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 7.35 (m, 4H), 3.87 (br d, 2H, $J=12.5\text{Hz}$), 3.41 (m, 4H), 3.11 (t, 2H, $J=7.7\text{Hz}$), 2.74 (br dd, 2H, $J=14.1\text{Hz}$), 2.66 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.23 (m, 2H)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6mm; 長さ=15cm; グラジエント= CH_3CN [0.1%TFA] - H_2O [0.1%TFA], 5%-95%, 95-5% (20分)。流速1.5mL/分; RT=5.367分; 焦点=215nm; 純度95.96%)。

実施例10

2,2-ビス(4-クロロフェニル)-N-[3-(4-シアノ-4-{2-メチルフェニル}ピペリジン-1-イル)プロピル]アセトアミド

DMF (1mL) 中のN-(3-アミノ)プロピル-4-シアノ-4-(2-メチルフェニル)ピペリジン二塩酸塩(150mg, 0.621mmol)と2,2-ビス(4-クロロフェニル)酢酸(169.62mg, 0.612mmol)の溶液を、室温で、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)(131.41mg, 0.685mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(95.26mg, 0.685mmol)、及び NaHCO_3 (257.04mg, 3.06mmol)で処理した(18時間)。溶媒を真空除去し、残渣をEtOAc(200mL)に

溶解し、飽和 NaHCO_3 (50 mL)、 H_2O (2×50 mL)、及び飽和 NaCl 水溶液 (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、真空濃縮した。PC TLC (SiO_2 , 4 mm, 1 : 1ヘキサン : EtOAc) により、N-[4-シアノ-4-(2-メチルフェニル) ピペリジン-1

-イル) プロピル]-2-[ビス (4-クロロフェニル)] アセトアミドを白色粉末として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.30 (m, 12H), 4.93 (s, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.33 (d br d, 2H, $J=11.7$ Hz), 1.98 (d d, 2H, $J=9.8$ Hz, 2.4 Hz), 1.74 (t, 2H, $J=7.3$ Hz)。

FABLRMS (MeOH中のジチオトレイトールとジチオエリトリトールの3 : 1混合物) m/e 520 g/モル ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OCl}_2 = 520.5$ g/モル)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6 mm; 長さ=15 cm; グラジエント= CH_3CN [0.1% TFA] - H_2O [0.1% TFA], 5%-95%, 95-5% (20分)。流速1.5 mL/分; RT=10.74分; 焦点=215 nm; 純度98.1%)。

分析値: $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OCl}_2 \cdot 0.90\text{H}_2\text{O}$ としての計算値C=67.14, H=6.16, N=7.83; 実測値C=67.14, H=5.87, N=8.04。

実施例11

2, 2-ビス (4-クロロフェニル) -N-[3-(4-{2-クロロフェニル} 4-シアノピペリジン-1-イル) プロピルアセトアミド

DMF (1 mL) 中のN-(3-アミノ) プロピル-4-(2-クロロフェニル) -4-シアノピペリジン二塩酸塩 (248.8 mg, 0.711 mmol) と2, 2-ビス (4-クロロフェニル) 酢酸 (200 mg, 0.711 mmol)

) の溶液を、室温で、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI) (205.1 mg, 1.07 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) (148.7 mg, 1.07 mmol)、及び NaHCO_3 (298.62 mg, 3.55 mmol) で処理した (18時間)。溶媒を真空除去し、残渣を EtOAc (200 mL) に溶解し、飽和 NaHCO_3 (50 mL)、 H_2O (2×50 mL)、及び飽和 NaCl 水溶液 (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、真空濃縮した。PCTLC (SiO_2 , 4 mm, 1:1ヘキサン:EtOAc) により、N-[4-(2-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル] プロピル]-2

- [ビス (4-クロロフェニル)] アセトアミドを白色粉末として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.51 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (dd, 8H, $J=7.5\text{ Hz}$, 15.5 Hz), 4.93 (s, 1H), 3.21 (d, 2H, $J=11.9\text{ Hz}$), 3.02 (d, 2H, $J=11.9$), 2.48 (m, 6H), 2.01 (t, 2H, $J=12.5\text{ Hz}$), 1.74 (t, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$)。

FABLRMS (MeOH中のジチオトレイトールとジチオエリトリートの3:1混合物) m/e 542 g/モル (M^+H , $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_1=541.9\text{ g/モル}$)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6 mm; 長さ=15 cm; グラジエント= CH_3CN [0.1% TFA] - H_2O [0.1% TFA], 5%-95%, 95-5% (20分)。流速1.5 mL/分; RT=10.68分; 焦点=215 nm; 純度99.8%)。

分析値: $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{OCl}_3 \cdot 0.60\text{H}_2\text{O}$ としての計算値 C=63.13, H=5.33, N=7.62; 実測値 C=63.16, H=5.16, N=7.62。

実施例12

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N-[3-(4-シアノ-4-{2-メ

チルフェニル} ピペリジン-1-イル) プロピル] アセトアミド

DMF (2 mL) 中の4-シアノ-4-(2-メチルフェニル) ピペリジン塩酸塩 (200 mg, 0.845 mmol) とN-(3-ブロモプロピル)-2,2-ビス(4-メチルフェニル) カルボキサミド (365.35 mg, 1.014 mmol) の溶液を、室温で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.588 mL, 6.42 mmol) で処理した (18時間)。溶媒を真空除去し、残渣をEtOAc (200 mL) に溶解し、飽和NaHCO₃ (50 mL)、H₂O (2×50 mL)、及び飽和NaCl水溶液 (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空濃縮した。PCTLC (SiO₂, 4 mm, 1:1ヘキサン:EtOAc) により、N-[4-シアノ-4-(2-メチルフェニル) ピペリジン-1-イル]プロピル]-2-[ビス(4-メチルフェニル)]アセトアミド (200 mg, 理論的には487 mg, 41%) を白色粉末として得た。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.34 (d,

1H, J=1.5 Hz), 7.32 (t, 3H, J=1.8 Hz), 7.18 (m, 8H), 4.86 (s, 1H), 3.28 (d, 2H, J=6.6 Hz), 3.00 (br dd, J=12.8 Hz), 2.61 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.96 (dt, 2H, J=9.7 Hz, 2.4 Hz), 1.74 (m, 2H)。

FABLRMS (MeOH中のジチオトレイトールとジチオエリトリートの3:1混合物) m/e 480 g/モル (M⁺+H, C₃₂H₃₇N₃O₁Cl₃=480.1 g/モル)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6 mm; 長さ=15 cm; グラジエント=CH₃CN [0.1%TFA] -H₂O [0.1%TFA], 5%-95%, 95-5% (20分)。流速1.5 mL/分; RT=10.58分; 焦点=215 nm; 純度97.0%)。

分析値: C₃₂H₃₇N₃O・0.40H₂Oとしての計算値C=78.94, H=7.83, N=8.63; 実測値C=78.98, H=7.71, N=8.69。

実施例 13

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N-[3-(4-(2-クロロフェニル)
4-シアノピペリジン-1-イル) プロピル] アセトアミド

DMF (2 mL) 中の 4-(2-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン (200 mg, 0.910 mmol) と N-(3-ブロモプロピル)-2, 2-ジ (4-メチルフェニル) カルボキサミド (36.24 mg, 1.092 mmol) の溶液を 18 時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残渣を EtOAc (200 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ (50 mL)、H₂O (2×50 mL)、及び飽和 NaCl 水溶液 (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空濃縮した。PCTLC (SiO₂, 4 mm, 1:1ヘキサン:EtOAc) により、N-[4-(2-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル] プロピル-2-[ビス (4-メチルフェニル)] -アセトアミドを白色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.53 (ddd, 1H, J=1.8, 2.8, 3.0 Hz), 7.33 (t, 3H, J=2.2 Hz), 7.14 (d, 4H, J=8.1 Hz),

7.08 (d, 4H, J=8.1 Hz), 4.83 (s, 1H), 3.42 (dd, 2H, J=1.5, 4.8 Hz), 3.05 (br d, 2H), 2.59 (br m, 4H), 2.46 (br dd, 2H, J=13.2 Hz), 2.29 (s, 6H), 2.02 (br m, 2H), 1.74 (br t, 2H)。

FABLRMS (MeOH中のジチオトレイトールとジチオエリトリートの3:1混合物) m/e 500 g/mol (M⁺+H, C₃₁H₃₄N₃O₁Cl₁=500.1 g/mol)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6 mm; 長さ=15 cm; グラジエント=CH₃CN [0.1% TFA] -H₂O [0.1% TFA], 5%-95%, 95-5% (20分)。流速1.5 mL/分; RT=10.339分; 焦点=215 nm; 純度99.7%)。

分析値: $C_{31}H_{34}N_3O_1Cl \cdot 0.65H_2O$ としての計算値 $C=72.75$, $H=6.95$, $N=8.21$; 実測値 $C=72.75$, $H=6.84$, $N=8.21$ 。

実施例14

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N-[3-({4-カルボキシメチル} 4-フェニルピペリジン-1-イル) プロピル] アセトアミド塩酸塩

DMF (1 mL) 中の 3-アミノ-N-(4-カルボキシメチル-4-フェニル) プロピルピペリジン二塩酸塩 (139.41 mg, 0.416 mmol) と 2, 2-ジ (4-メチルフェニル) 酢酸 (100 mg, 0.416 mmol) の溶液を、室温で、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI) (119.7 mg, 0.624 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) (86.72 mg, 0.624 mmol)、及び $NaHCO_3$ (34.95 mg, 0.416 mmol) で処理した (18時間)。溶媒を真空除去し、残渣を EtOAc (200 mL) に溶解し、飽和 $NaHCO_3$ (50 mL)、 H_2O (2×50 mL)、及び飽和 $NaCl$ 水溶液 (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、真空濃縮した。PCTLC (SiO_2 , 4 mm, 10% MeOH: 90% CH_2Cl_2) により、N-[4-カルボキシエチル-4-フェニル]ピペリジン

-1-イル) プロピル] -2- [ビス (4-メチルフェニル)] アセトアミドを白色粉末として得た。

1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.35 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.11 (m, 8H), 4.93 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.52 (br d, 2H, 12.3 Hz), 2.30 (s, 6H), 2.28 (br d, 2H, 12.3 Hz), 2.18 (t, 2H, 7.3 Hz), 1.98 (br t, 2H), 1.74 (t, 2H, $J=7.3$ Hz)。

FABLRMS (MeOH中のジチオトレイトールとジチオエリトリートの

3:1混合物) m/e 499 g/モル ($M^+ + H$, $C_{32}H_{38}N_2O_3 = 498.7$ g/モル)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6 mm; 長さ=15 cm; グラジエント=CH₃CN [0.1% TFA] - H₂O [0.1% TFA], 5%-95%, 95-5% (20分)。流速1.5 mL/分; RT=8.66分; 焦点=215 nm; 純度99.2%)。

分析値: $C_{32}H_{39}N_2O_3Cl_1 \cdot 0.05H_2O \cdot 0.25CH_2Cl_2$ としての計算値C=69.51, H=7.16, N

=5.03; 実測値C=69.53, H=6.91, N=5.22。

実施例15

2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-N-[3-(4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)プロピル]アセトアミド

25℃の無水DMF (1.5 mL) 中の4-シアノ-4-フェニル-N-(3-アミノ)プロピル-ピペリジン二塩酸塩 (104.5 mg, 0.3557 mmol, 1.2当量) と2, 2-ビス(4-クロロフェニル)酢酸 (100.0 mg, 0.3557 mmol, 1.0当量) の溶液を、アルゴン下、EDCI (82 mg, 0.42684 mmol, 1.2当量)、HOBT (58 mg, 0.42684 mmol, 1.2当量) 及びNaHCO₃ (150 mg, 1.7785 mmol, 5当量) で処理した。得られた混合液を25℃で攪拌し(24時間)、H₂O (15 mL) とCH₂Cl₂ (10 mL) の添加で反応を止めた。水相をCH₂Cl₂ (2×10 mL) で抽出し、一緒にした有機抽出液をH₂O (2×15 mL) と飽和NaCl水溶液 (1×15 mL) で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、真空濃

縮し、白色泡状物を得たが、それを放置すると固化した。PCTLC (SiO₂, 2 mm, 0-10% CH₃OH-CH₂Cl₂) により、所望の生成物を得た。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.4-7.6 (m, 5H), 7.25-7.40 (m, 8H), 4.99 (s, 1H), 3.70 (br s,

2H), 3.37 (br m, 3H), 3.21 (br m, 3H), 2.48 (br d, 2H, $J=13.5\text{ Hz}$), 2.35 (br m, 2H), 2.02 (br m, 2H)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6mm; 長さ=15cm; グラジエント=CH₃CN [0.1%TFA] - H₂O [0.1%TFA], 5%-95%, 95-5% (20分)。流速1.5mL/分; RT=10.66分; 焦点=215nm; 純度97.6%)。

分析値: C₂₉H₂₉N₃OCl₂·HCl·0.55DMF·0.85CH₂Cl₂としての計算値C=57.73, H=5.47, N=7.57; 実測値C=57.82, H=5.46, N=7.66。

実施例16

2, 2-ビス (4-メチルフェニル) -N-[3-(4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル) プロピル] アセトアミド塩酸塩

25℃の無水/脱気したDMF (1.0mL) 中の4-シアノ-4-フェニルピペリジン塩酸塩 (100mg, 0.449mmol, 1.0当量) の溶液を、アルゴン下、N-(3-ブロモプロピル)-2, 2-ジ-(4-メチルフェニル) カルボキサミド (178mg, 0.449mmol, 1.1当量) とiPr₂NEt (157μL, 0.9878mmol, 2.2当量) で処理した。得られた混合液を25℃で攪拌し (24時間)、飽和NaHCO₃水溶液 (5.0mL) とCH₂Cl₂ (5.0mL) の添加で反応を止めた。水相をCH₂Cl₂ (2×5.0mL) で抽出し、一緒にした有機抽出液を水 (3×10mL) と飽和NaCl水溶液 (1×10mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空濃縮した。クロマトグラフィー (PCTLC, SiO₂, 2mm, 0-10%CH₃OH-C₂H₂Cl₂) により、アルキル化生成物を得、それを真空濃縮し、乾燥EtOAc (2.0mL) に溶解し、0℃に冷却し、飽和

HCl-EtOAc (5mL) で処理し、約1時間後、真空濃縮し、乾燥エーテル (3×2.0mL) で磨砕し、十分に乾燥した。

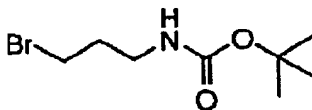
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.41–7.47 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.11 (m, 8H), 6.40 (br s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.38 (dd, 2H, $J=5.9, 12.3\text{ Hz}$), 2.93 (br m, 2H), 2.45 (br m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.04 (br dd, 2H, $J=12.4\text{ Hz}$), 1.93 (br m, 2H), 1.72 (br m, 2H)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6mm; 長さ=15cm; グラジエント= CH_3CN [0.1%TFA]– H_2O [0.1%TFA], 5%–95%, 95–5% (20分)。流速1.5mL/分; RT=9.86分; 焦点=215nm; 純度98.2%)。

分析値: $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$ としての計算値 C=74.15, H=7.23, N=8.37; 実測値 C=74.18, H=7.23, N=8.03。

実施例 17

1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ブロモプロパン (16)

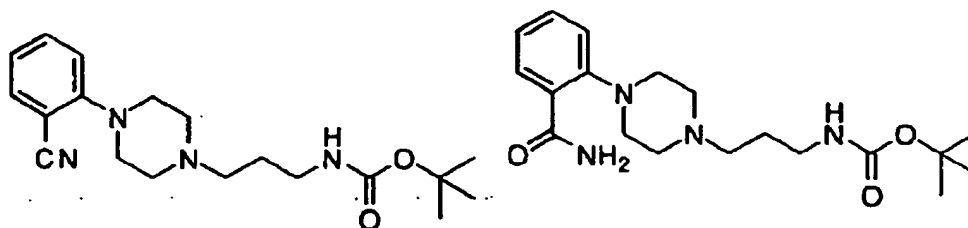


ジクロロメタン (250mL) 中の3-ブロモプロピルアミン臭化水素酸塩 (38.0g, 0.174mol) とジ-tert-ブチルジカーボネート (41.6g, 0.191mol) の懸濁液を室温でジイソプロピルエチルアミン (52mL, 0.298mol) で処理した。得られた混合液を室温で一晩攪拌した。混合液を、1N HCl 100mLで希釈した。水層を、ジクロロメタン100mLで2回抽出し、一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc/ヘキサン) により、標記化合物 (16) を得た。

実施例 18

N-(2-シアノフェニル)-N'-(3-tert-ブトキシカルボニルアミ

ノプロビル) -ピペラジン及びN-(2-アミドフェニル) -N'-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロビル) -ピペラジン

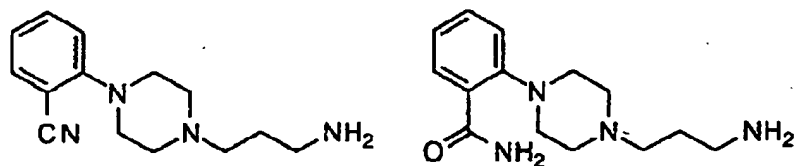


DMF (3mL) 中のN-(2-シアノフェニル) -ピペラジン) /N-(2-アミドフェニル) -ピペラジン) (528mg, 2.57mmol) と1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) -3-プロモプロパン (16, 657mg, 2.76mmol) の溶液を、室温でジイソプロピルエチルアミン (524 μ L, 3.00mmol) で処理した。得られた混合液を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空除去し、残渣をジクロロメタンと炭酸カリウム溶液に溶解した。水層を、ジクロロメタンで2回抽出し、一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄

し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。粗混合物を直接使用した。

実施例19

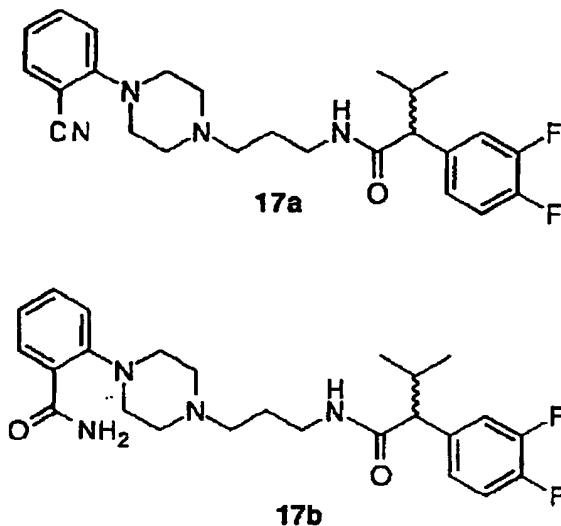
N-(2-シアノフェニル) -N'-(3-アミノプロビル) -ピペラジン及び
N-(2-アミドフェニル) -N'-(3-アミノプロビル) -ピペラジン (3)
L



酢酸エチル (20mL) 中の実施例18の粗混合物 (930mg, 2.50mmol) の溶液を0℃に冷却し、HClガスで5分間処理した。混合液を室温で攪拌した (3時間)。溶媒を真空除去し、残渣をジクロロメタンと重炭酸ナトリウム溶液に溶解した。水層を、ジクロロメタンで2回抽出し、一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、減圧濃縮した。粗混合物を直

接使用した。

実施例 20



DMF (3 mL) 中の実施例 19 からの粗混合物 (319 mg, 1.21 mmol)、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-メチルブタン酸 (239 mg, 1.11 mmol)、EDCI (238 mg, 1.24 mmol)、及び HOBt (166 mg, 1.23 mmol) の溶液を、室温でジイソプロピルエチルアミン (580 μ L, 3.33 mmol) で処理した。得られた混合液を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空除去した。PCTLC (SiO_2 , 4 mm, 10% EtOH:90% CHCl_3)、次にメタノール性 HCl による処理後、17a

と 17b を塩酸塩として得た。

17a:

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) は帰属構造に一致する。

FABLRMS m/e 459 g/mol ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2 = 459$ g/mol)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6 mm; 長さ=150 mm; グラジエント= H_2O [0.1% H_3PO_4] - CH_3CN , 95%-5%, 5%-95% (16分), 流速 2 mL/分)、RT=8.075 分; 焦点=215 nm; 純

度93%)。

分析値: $C_{25}H_{32}F_2N_4O_2 \cdot 0.40H_2O$ としての計算値 $C=64.46$, $H=7.10$, $N=12.03$; 実測値 $C=64.53$, $H=7.12$, $N=11.81$ 。

17b:

1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) は帰属構造に一致する。

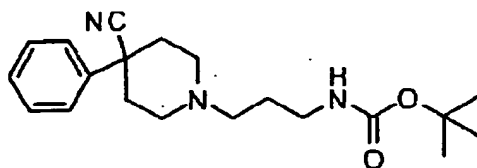
FABLRMS m/e 441 g/モル ($M^+ + H$, $C_{25}H_{30}F_2N_4O = 441$ g/モル)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6mm; 長さ=150mm; グラジエント= H_2O [0.1% H_3PO_4] - CH_3CN , 95%-5%, 5%-95% (16分), 流速2mL/分), $RT=9.013$ 分; 焦点=215nm; 純度99%)。

分析値: $C_{25}H_{30}F_2N_4O \cdot 0.60HCl \cdot 1.35H_2O$ としての計算値 $C=61.69$, $H=6.90$, $N=11.51$; 実測値 $C=61.71$, $H=6.91$, $N=11.22$ 。

実施例21

N-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)-4-シアノ-4-シアノ-4-フェニルピペリジン (6)



DMF (70 mL) 中の4-シアノ-4-フェニルピペリジン (9.52 g, 42.7 mmol) と1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-プロモプロパン (16, 10.58 g, 44.4 mmol) の溶液を、室温でジソ

ロピルエチルアミン (18.6 mL, 107 mmol) で処理した。得られた混

合液を室温で攪拌した（3日間）。溶媒を真空除去し、残渣をジクロロメタンと重炭酸ナトリウム溶液に溶解した。水層をジクロロメタンで2回抽出し、一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（10%メタノール/ジクロロメタン）により、標記化合物（18）を得た。

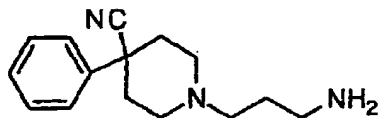
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) は帰属構造に一致する。

FABLRMS m/e 344 g/モル ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 = 334$ g/モル)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6mm; 長さ=150mm; グラジエント= H_2O [0.1% H_3PO_4] - CH_3CN , 95%-5%, 5%-95% (16分), 流速2mL/分)、RT=7.46分; 焦点=215nm; 純度99%)。

実施例 2 2

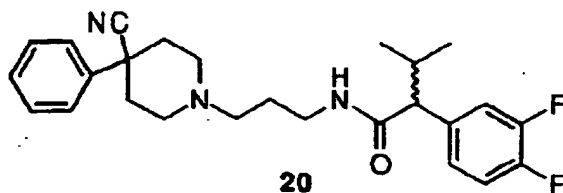
N-(3-アミノプロピル)-4-シアノ-4-フェニルピペリジン (19)



酢酸エチル (300mL) 中の18 (13.29g, 38.69mmol) の溶液を、室温で飽和HCl/EtOAc溶液 (250mL) で処理した。混合液を室温で乾燥した (3時間)。溶媒を真空除去し、残渣を酢酸エチルと炭酸ナトリウム溶液に溶解した。有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物 (19) を得た。粗混合物を直接使用した。

FABLRMS m/e 244 g/モル ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3 = 244$ g/モル)。

実施例 2 3



DMF (1 mL) 中の 19 (135 mg, 0.426 mmol)、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-メチルブタン酸

(72 mg, 0.336 mmol)、EDCI (78 mg, 0.406 mmol)、及び HOBT (55 mg, 0.407 mmol) の溶液を、室温でジソプロピルエチルアミン (350 μ L, 2.01 mmol) で処理した。得られた混合液を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空除去した。PCTLC (SiO_2 , 4 mm, 10% EtOH : 90% CHCl_3)、次にメタノール性 HCl での処理後、20 を塩酸塩として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) は帰属構造に一致する。

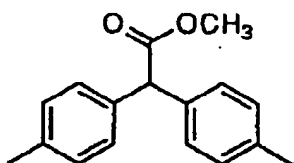
FABLRMS m/e 440 g/mol ($M^+ + H$, $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_3\text{O} = 440$ g/mol)。

HPLC (Vydac; C18; 直径 = 4.6 mm; 長さ = 150 mm; グラジエント = H_2O [0.1% H_3PO_4] - CH_3CN , 95% - 5%, 5% - 95% (16 分), 流速 2 mL/分)、RT = 9.675 分; 焦点 = 215 nm; 純度 100%)。

分析値: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_3\text{O} \cdot 1.00\text{HCl} \cdot 1.00\text{H}_2\text{O}$ としての計算値 C = 63.21, H = 6.94, N = 8.51; 実測値 C = 63.21, H = 6.93, N = 8.57。

実施例 24

ビス- α -トリル酢酸メチルエステル (21)



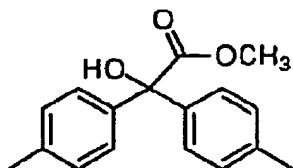
メタノール中のジ-*p*-トリル酢酸 (4.90 g, 20.4 mmol) の溶液を、室温で飽和 HCl/MeOH 溶液で処理した。混合液を室温で攪拌した (3 時間)。溶媒を真空除去し、残渣をジクロロメタンと重炭酸ナトリウム溶液に溶解した。水層を、ジクロロメタンで 2 回抽出し、一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物 (21) を得た。粗生成物を直接使用した。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6 mm; 長さ=150 mm; グラジエント=H₂O [0.1% H₃PO₄] - CH₃CN, 95%-5%, 5%-95% (16 分), 流速 2 mL/分)、RT=12.672 分; 焦点=215 nm; 純度

98%)。

実施例 25

ジ-*p*-トリルヒドロキシ酢酸メチルエステル (22)



テトラヒドロフラン (50 mL) 中の NaH (255 mg, 10.6 mmol) の懸濁液を 0℃ に冷却し、テトラヒドロフラン中の 21 (2.29 g, 9.00 mmol) の溶液で処理した。冷却浴を取外し、DMF (1 mL) を反応液に加えた。得られた混合液を室温で一晩攪拌した。混合液を TMS-Cl (1 M THF 溶液 10 mL) で処理し、室温で攪拌した (2 時間)。反応液を固体の MCPBA (85%, 3.49 g, 17.2 mmol) で処理し、室温で一晩攪拌した。反応をフッ化テトラブチルアンモニウムで止め、酢酸エチルと水で希釈し

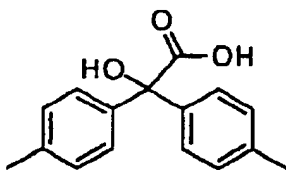
た。水層を、酢酸エチルで2回抽出し、一緒にした有機抽出

液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／ヘキサン）により標記化合物（22）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) は帰属構造に一致する。

実施例 26

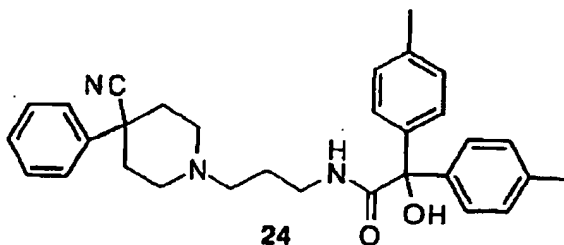
ビス-p-トリルヒドロキシ酢酸



メタノール（75mL）中の22（613mg, 2.26mmol）の溶液を室温で1N NaOH（10mL）で処理した。混合液を室温で一晩攪拌した。混合液を1N HClで中和し、溶媒を真空除去した。残渣をジクロロメタンと1N HCl溶液に溶解した。水層をジクロロメタンで2回抽出し、一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物（23）を得た。粗生成物を直接

使用した。

実施例 27



DMF（1mL）中の23（275mg, 1.07mmol）、19（429mg, 1.35mmol）、EDCI（226mg, 1.17mmol）、及びHOBT（157mg, 1.16mmol）の溶液を、室温でジイソプロピルエ

チルアミン (860 μ L, 4.94 mmol) で処理した。得られた混合液を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空除去した。残渣をジクロロメタンと重炭酸ナトリウム溶液に溶解した。水層を、ジクロロメタンで抽出し、一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。PCTLC

(SiO_2 , 4mm, 10% EtOH : 90% CHCl_3)、次にメタノール性 HCl による処理後、24 を塩酸塩として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) は帰属構造に一致する。

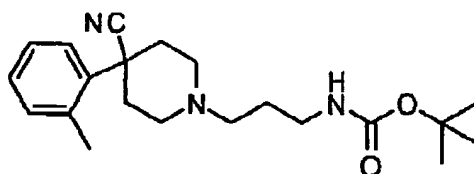
FABLRMS m/e 482 g/モル ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 = 482$ g/モル)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6 mm; 長さ=150 mm; グラジエント= H_2O [0.1% H_3PO_4] - CH_3CN , 95%-5%, 5%-95% (16分), 流速 2 mL/分)、RT=9.941 分; 焦点=215 nm; 純度 98%)。

分析値: $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1.20 \text{HCl} \cdot 0.30 \text{DMF}$ としての計算値 C=70.00, H=7.05, N=8.45; 実測値 C=69.93, H=7.25, N=8.42。

実施例 28

N-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)-4-シアノ-4-(o-トリル)ピペリジン (25)

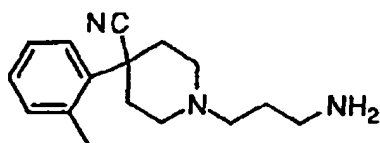


DMF (100 mL) 中の、4-シアノ-4-(o-トリル)ピペリジン (5.00 g, 24.9 mmol) と 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-プロモプロパン (16, 6.55 g, 27.5 mmol) の溶液を、室温でジイソプロピルエチルアミン (4.50 mL, 25.8 mmol) で処理した

。得られた混合液を室温で攪拌した（3日間）。溶媒を真空除去し、残渣をジクロロメタンと重炭酸ナトリウム溶液に溶解した。水層を、ジクロロメタンで2回抽出し、一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（5%メタノール/ジクロロメタン）により標記化合物（25）を得た。

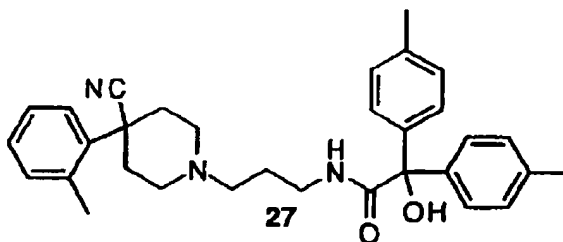
実施例 29

N-（3-アミノプロピル）-4-シアノ-4-（o-トリル）ピペリジン（26）



酢酸エチル（200mL）中の25（7.90g, 22.0mmol）の溶液を、0℃に冷却し、飽和HCl/EtOAc溶液（200mL）で処理した。混合液を室温で攪拌した（1時間）。溶媒を部分的に真空除去し、混合液を酢酸エチルと炭酸ナトリウム溶液で希釈した。水層を、酢酸エチルで2回、ジクロロメタンで3回抽出した。一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物（26）を得た。粗生成物を直接使用した。

実施例 30



DMF（1mL）中の23（160mg, 0.642mmol）、26（250mg, 0.971mmol）、EDCI（189

mg, 0.985mmol）、及びHOBT（134mg, 0.991mmol

の溶液を、室温でジイソプロピルエチルアミン (600 μ L, 3.44 mmol) で処理した。得られた混合液を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空除去した。残渣をジクロロメタンと重炭酸ナトリウム溶液に溶解した。水層を、ジクロロメタンで2回抽出し、一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。PCTLC (SiO_2 , 4 mm, 10% EtOH: 90% CHCl_3)、次にメタノール性HClによる処理後、27を塩酸塩として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) は帰属構造に一致する。

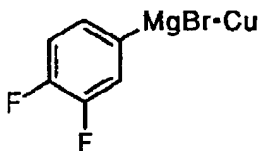
FABLRMS m/e 496 g/mol ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2 = 496$ g/mol)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6 mm; 長さ=150 mm; グラジエント= H_2O [0.1% H_3PO_4] - CH_3CN , 95%-5%, 5%-95% (16分), 流速2 mL/分)、RT=10.389分; 焦点=215 nm; 純度95%)。

分析値: $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1.55\text{HCl} \cdot 0.30\text{DMF}$ としての計算値 C=68.82, H=7.14, N=8.05; 実測値 C=68.81, H=7.02, N=7.99。

実施例 31

臭化 3, 4-ジフルオロフェニルマグネシウム第二銅塩

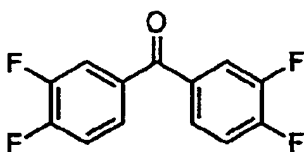


エチルエーテル (10 mL) 中の1-ブロモ-3, 4-ジフルオロベンゼン (10.0 g, 51.0 mmol) の溶液を、室温で固体のマグネシウム屑 (1.22 g, 50.1 mmol) で処理した。得られた混合液をエチルエーテル (50 mL) で希釈し、室温で攪拌した (30分)。混合液を0℃に冷却し、攪拌しながら臭化銅-ジメチルスルフィド複合体 (5.24 g, 25.5 mmol) で

処理した（1時間）。粗反応混合物を直接使用した。

実施例 3 2

ビス-3, 4-ジフルオロフェニルケトン (28)



エチルエーテル（20 mL）中の塩化3, 4-ジフルオロベンゾイル（2. 206 g, 12. 5 mmol）の溶液を0℃に冷却し、実施例31からの粗混合物（25 mmol）で処理した。反応液を0℃で攪拌し（3時間）、反応を塩化アンモニウム水溶液で止めた。得られた混合液を室温で一晩攪拌した。水層を、酢酸エチルで2回抽出し、一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（5% EtOAc/ヘキサン）により標記化合物（28）を得た。

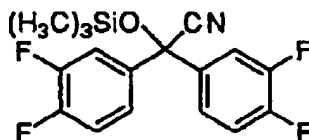
FABLRMS m/e 255 g/モル ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_4\text{O} = 255$ g/モル)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4. 6 mm; 長さ=150 mm; グラジェント= H_2O [0. 1% H_3PO_4] - CH_3CN , 95%-5%, 5%-95% (16分), 流速2

mL/分)、RT=11. 55分; 焦点=215 nm; 純度86%)。

実施例 3 3

28のシアノヒドリンのTMSエーテル (29)

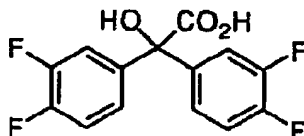


ジクロロメタン（30 mL）中の28（2. 77 g, 10. 9 mmol）とヨ

ウ化亜鉛 (372 mg, 1.16 mmol) の溶液を室温で TMS-CN (3.06 mL, 22.9 mmol) で処理した。得られた混合液を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空除去し、標記化合物 (29) を得た。粗生成物を直接使用した。

実施例 34

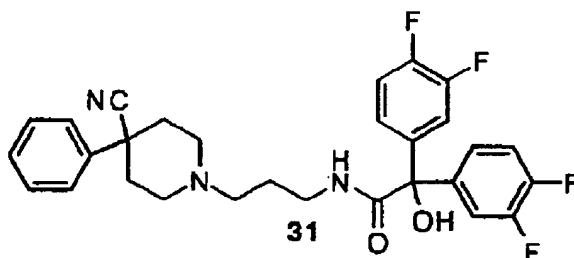
ビス-3, 4-ジフルオロフェニルヒドロキシ酢酸 (30)



12M HCl (100 mL) 中の 29 (3.80 g, 10.7 mmol) の溶液を加熱還流した (2 時間)。得られた混合液を冷却し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮した。PCTLC (SiO₂, 6 mm, 1% AcOH : 10% EtOH : 89% CHCl₃) により 30 を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) は帰属構造に一致する。

実施例 35



DMF (3 mL) 中の 19 (644 mg, 2.64 mmol)、30 (575 mg, 1.91 mmol)、EDCI (383 mg, 1.99 mmol)、及び HOBt (270 mg, 1.99 mmol) の溶液を、室温でジイソプロピルエチルアミン (700 μL, 4.01 mmol) で処理した。得られた混合液を室温で攪拌した (3 日間)。溶媒を真空除去した。

PCTLC (SiO₂, 4 mm, 10% EtOH : 90% CHCl₃)、次にメタノール性 HCl による処理後、31 を塩酸塩として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) は帰属構造に一致する。

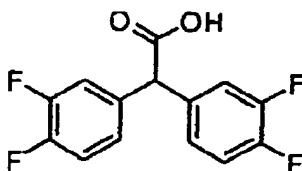
FABLRMS m/e 526 g/モル ($M^+ + \text{H}$, $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2 = 526 \text{ g/モル}$)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6mm; 長さ=150mm; グラジエント= H_2O [0.1% H_3PO_4] - CH_3CN , 95%-5%, 5%-95% (16分), 流速2mL/分), $\text{RT}=9.56$ 分; 焦点=215nm; 純度99%)。

分析値: $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1.00\text{HCl}$ としての計算値 $\text{C}=61.97$, $\text{H}=5.02$, $\text{N}=7.48$; 実測値 $\text{C}=61.94$, $\text{H}=5.19$, $\text{N}=7.40$ 。

実施例 36

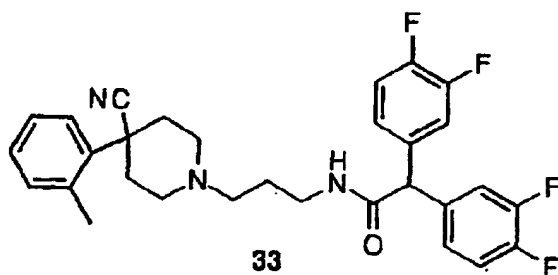
ビス-3, 4-ジフルオロフェニル酢酸 (32)



テトラヒドロフラン (50mL) 中の2-トリメチルシリル-1, 3-ジチアン (2.43g, 12.6mmol) の溶液を -78°C に冷却し、 n -ブチルリチウム (2.5M, 5.10mL) で処理した。反応液を -78°C で攪拌し (10分間)、テトラヒドロフラン (25mL) 中の28 (3.06g, 12.0mmol) の溶液で10分間処理した。得られた混合液を6N HCl (50mL) で処理し、室温に温めた。反応液を室温で攪拌した (4日間)。溶媒を真空除去し、残渣を、室温のメタノール (40mL) と3M KOH 溶液 (16mL) に溶解した (3時間)。溶媒を真空除去し、残渣をエチルエーテルと KOH 水溶液に溶解した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、一緒にした有機抽出物を捨てた。水層を12M HCl で酸性化し、エチルエーテルで3回抽出した。一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮して、標記化合物32を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) は帰属構造に一致する。

実施例 37



DMF (2mL) 中の 32 (224mg, 0.788mmol)、26 (284mg, 1.10mmol)、EDCI (166mg, 0.866mmol)、及び HOBT (117mg, 0.866mmol) の溶液を、室温でジイソプロピルエチルアミン (300 μ L, 1.722mmol) で処理した。得られた混合液を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空除去した。残渣をジクロロメタンと重炭酸ナトリウム溶液に溶解した。水層を、ジクロロメタンで 2 回抽出し、一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮した。PCTLC (SiO₂, 4mm, 5% EtOH : 95% CHCl₃)、次にメタノール性 HCl による処理後、33 を塩酸塩として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) は帰属構造に一致する。

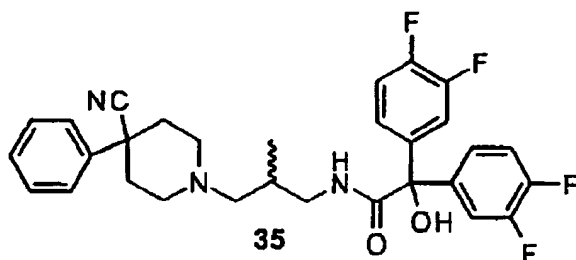
FABLRMS m/e 524 g/モル (M⁺+H, C₃₀H₂₉F₄N₃O=524 g/モル)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6mm; 長さ=150mm; グラジエント=H₂O [0.1%H₃PO₄] -CH₃CN, 95%-5%, 5%-95% (16分), 流速 2mL/分)、RT=10.35分; 焦点=215nm; 純度 97%)。

分析値: C₃₀H₂₉F₄N₃O · 1.30HCl · 0.20H₂O としての計算値 C=62.71, H=5.39, N=7.31; 実測値 C=62.65, H=5.38, N=7.52。

実施例 38

実施例 39



DMF (1 mL) 中の 30 (407 mg, 1.355 mmol)、N-(3-アミノ-2-メチルプロピル)-4-シアノ-4-フェニルピペリジン (348 mg, 1.352 mmol)、EDCI (285 mg, 1.486 mmol)、及び HOBt (203 mg, 1.502 mmol) の溶液を、室温でジイソプロピルエチルアミン (750 μ L, 4.300 mmol) で処理した。得られた混合液を室温で攪拌した (2 日間)。溶媒を真空除去した。残渣をジクロロメタンと重炭酸ナトリウム溶液に溶解した。水層を、ジクロロメタンで 2 回抽出し、一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減

圧濃縮した。PCTLC (SiO_2 , 4 mm, 5% EtOH: 95% CHCl_3)、次にメタノール性 HCl による処理後、35 を塩酸塩として得た。

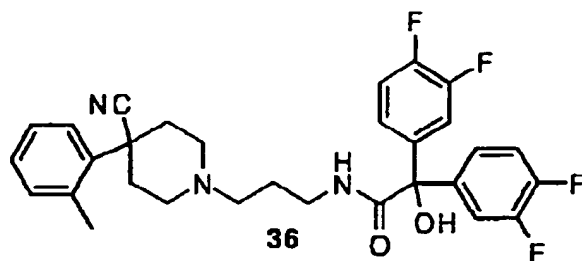
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) は帰属構造に一致する。

FABLRMS m/e 540 g/モル ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2 = 540$ g/モル)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6 mm; 長さ=150 mm; グラジエント= H_2O [0.1% H_3PO_4] - CH_3CN , 95%-5%, 5%-95% (16 分), 流速 2 mL/分)、RT=10.13 分; 焦点=215 nm; 純度 94%)。

分析値: $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.95\text{HCl}$ としての計算値 C=62.75, H=5.26, N=7.32; 実測値 C=62.73, H=5.54, N=7.28。

実施例 40



DMF (2 mL) 中の 30 (109 mg, 0.363 mmol)、26 (108 mg, 0.419 mmol)、EDCI (80 mg, 0.417 mmol)、及び HOBT (58 mg, 0.429 mmol) の溶液を、室温でジイソプロピルエチルアミン (408 μ L, 2.34 mmol) で処理した。得られた混合液を室温で攪拌した (2 日間)。溶媒を真空除去した。残渣をジクロロメタンと重炭酸ナトリウム溶液に溶解した。水層を、ジクロロメタンで 2 回抽出し、一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。PC TLC (SiO_2 , 4 mm, 5% EtOH : 95% CHCl_3)、次にメタノール性 HCl による処理後、36 を塩酸塩として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) は帰属構造に一致

する。

FABLRMS m/e 540 g/モル ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2 = 540$ g/モル)。

HPLC (Vydac; C18; 直径=4.6 mm; 長さ=150 mm; グラジエント= H_2O [0.1% H_3PO_4] - CH_3CN , 95%-5%, 5%-95% (16 分), 流速 2 mL/分), RT=9.77 分; 焦点=215 nm; 純度 97%)。

分析値: $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1.25\text{HCl} \cdot 0.10\text{H}_2\text{O}$ としての計算値 C=61.38, H=5.23, N=7.16; 実測値 C=61.36, H=5.24, N=6.98。

実施例 41

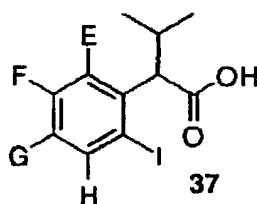
1-イソプロピル-1-フェニル酢酸類似体の製造¹

アルゴン下、置換フェニル酢酸と乾燥 THF の 1.0 モル溶液を -78℃ に冷

却した。溶液を、 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (THF中1M溶液) 1当量で処理した。
 30分後、 TMSCl (THF中1M溶液) 1当量を冷却溶液に加え、次に、 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ 2.2当量を加えた。20分後、HMPA 10当量を加え、次にヨードプロパン30当量を加えた。

得られた混合液を -78°C で攪拌し(1時間)、5% HCl

水溶液を添加して反応を止めた。水相を EtOAc で抽出し、有機抽出液を水で2回洗浄し、飽和 NaCl 水溶液で1回洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、真空濃縮した。クロマトグラフィー(PCTLC, SiO_2 , 10–50% EtOAc –ヘキサン)により、アルキル化生成物37を得、それを真空濃縮した。



| # | E | F | G | H | I | HPLC ² | R.T. | NMR |
|-----|---|------------------------|---|---|---|-------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 37a | H | -O-CH ₂ -O- | H | H | H | 7.52 分 | | (CDCl_3 , 400MHz) d=6.74(d, 1H, J=1Hz), 6.75 (d, 2H, J=2Hz), 5.94(t, 2H, J=2Hz), 3.06(d, 1H, J=11.6Hz) 2.76(m, 1H), 1.06(d, 3H, J=6.4Hz), 0.73(d, 3H, J=6.4Hz). |

| # | E | F | G | H | I | HPLC R.T. | NMR |
|------------|---|-----------------|-----------------|---|---|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>37b</u> | H | F | F | H | H | 9.12 分 | (CDCl ₃ , 400MHz) d=7.22(m, 1H), 7.19(m, 2H), 3.13(d, 1H, J=10.4Hz), 2.62(m, 1H), 1.07(d, 3H, J=6.4Hz), 0.74(d, 3H, 6.4Hz) |
| <u>37c</u> | H | F | F | F | H | 10.08 分 | (CDCl ₃ , 400MHz) d=7.99(dd, 2H, J=6.4Hz), 3.08(d, 1H, J=10.4Hz), 2.22(m, 1H), 1.06(d, 3H, J=6.4Hz), 0.88(d, 3H, J=6.4Hz). |
| <u>37d</u> | H | F | H | F | H | 9.25 分 | (CDCl ₃ , 400MHz) d=6.90(m, 2H), 6.73(m, 1H), 3.14(d, 1H, J=10.4Hz), 2.27(m, 1H), 1.19(d, 3H, J=6.4Hz), 0.76(d, 3H, J=6.4Hz). |
| <u>37e</u> | H | CH ₃ | CH ₃ | H | H | 11.17 分 | (CDCl ₃ , 400MHz) d=7.06(m, 3H), 3.09(d, 1H, J=10.6Hz), 2.31(m, 1H), 2.23(d, 6H, J=5.1Hz), 1.07(d, 3H, J=6.6Hz), 0.71(d, 3H, J=6.6Hz). |
| <u>37f</u> | H | OMe | OMe | H | H | 9.14 分 | (CDCl ₃ , 400MHz) d=6.87(s, 2H), 6.45(d, 1H, J=2.0Hz), 6.79(s, 1H), 3.07(d, 1H, J=10.6Hz), 2.28(m, 1H), 1.07(d, 3H, J=6.6Hz), 0.72(d, 3H, J=6.6Hz). |
| <u>37g</u> | H | F | H | H | H | - | (CDCl ₃ , 400MHz) d=7.28(m, 1H), 7.08(m, 2H), 6.97(m, 1H), 3.16(d, 1H, J=6.5Hz), 2.26(m, 1H), 1.08(d, 3H, J=6.6Hz), 0.73(d, 3H, J=6.6Hz). |

¹Fuji, K.; Node, M.; Tanaka, F.; Hosoi, S. Tetrahedron Letters 1989, 30, 2825.

²Vydac; C18; 直径=4.6mm; 長さ=15cm; グラジエント=CH₃CN[0.1%TFA]-H₂O[0.1%TFA]

, 5%-95%, 95%-5% (20分), 流速1.5mL/分; 焦点=215nm

実施例 4 2

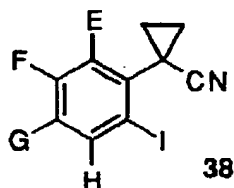
1-アリールシクロプロパンカルボニトリル類似体の製造³

(³Fedorynski, Michal; Jonczyk, Andrzej. Organic Preparation and Procedures Int., 1995, 27, 355)

ニトリル1当量、TEBAC 0.02当量及びBCE 2当量を有する攪拌混合

液に、50%NaOH水溶液を45℃で滴下添加した。添加後、反応を45℃で18時間続行させた。

反応混合液を水で希釈し、有機生成物をEtOAcで抽出した。有機抽出液を水で2回洗浄し、飽和NaCl水溶液で1回洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、真空濃縮した。クロマトグラフィー(PCTLC, SiO₂, 10-50%EtOAc-ヘキサン)によりアルキル化生成物38を得、それを真空濃縮した。

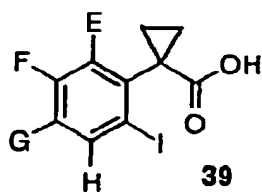


| # | E | F | G | H | I | NMR |
|------------|---|-----------------|-----------------|---|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>38a</u> | H | CH ₃ | CH ₃ | H | H | (CDCl ₃ , 400MHz) d=7.06(m, 3H), 2.27(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.68(m, 2H), 1.36(m, 2H). |
| <u>38b</u> | H | F | F | H | H | (CDCl ₃ , 400MHz) d=7.11(m, 3H), 1.73(m, 2H), 1.36(m, 2H). |

実施例43

1-フェニル-1-シクロプロパンカーボン酢酸類似体の製造

大過剰の15M HClを上記ニトリルに加えた。反応混合液を100℃に加熱した。得られた混合液を100℃で18時間攪拌した。EtOAcを加え、有機生成物を抽出した。有機抽出液を水で2回、濃NaClで1回洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、真空濃縮した。クロマトグラフィー(PCTLC, SiO₂, 10-50%EtOAc-ヘキサン)により加水分解生成物を得、それを真空濃縮した。

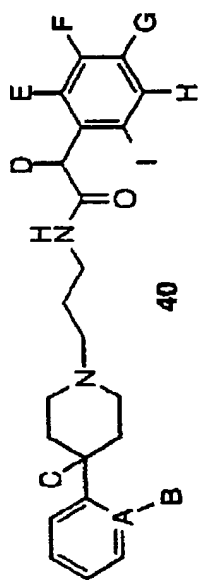


| # | E | F | G | H | I | HPLC R.T. | NMR |
|-----|---|-----------------|-----------------|---|---|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 39a | H | CH ₃ | CH ₃ | H | H | 8.97 分 | (CDCl ₃ , 400MHz) d=7.28 (br-s, 1H), 7.54 (br-s, 1H), 7.10 (br-s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.24 (m, 2H). |
| 39b | H | F | F | H | H | 8.33 分 | (CDCl ₃ , 400MHz) d=7.13 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.26 (m, 2H). |

実施例 4 4

フェニルピペリジン-1-イル プロピル-2-フェニルアセトアミド類似体の製造

DMF (0.50M) 中のフェニル-N-(3-アミノ)プロピルピペリジン二塩酸塩 (1当量) とフェニル酢酸 (1当量) の溶液を、室温で、1-(3-ジメチル-アミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI) (1.5当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) (1.5当量)、及び NaHCO₃ (5.0当量) で処理した。溶媒を真空除去し、残渣を EtOAc に溶解し、飽和 NaHCO₃、H₂O (2回)、及び飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空濃縮した。PCTLC (SiO₂, 4mm, 1:1ヘキサン:EtOAc) により、生成物 40 を得た。



元素分析

HPLC³
R.T.

FABLRMS⁴

I

H

H

E

F

G

D

C

C

OCH₃

A

B

#

0.35 H₂O として
計算溶媒和物分子量
=501.97g/ モル
計算値:C=54.57%
H=5.63%N=7.82%
実測値:C=54.53%
H=5.55%N=7.83%

10.28 分

M+1=496 g/モル
C₃₂H₃₇N₃O₂=
495.7 g/ モル

H

H

CH₃

H

H

トリル

CN

C

OCH₃

A

B

#

| # | A | B | C | D | E | F | G | H | I | FABLRMS | HPLC R.T. | 元素分析 |
|------------|---|-----------------|----|-----|---|---|-----------------|---|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>40b</u> | N | . | CN | トリル | H | H | CH ₃ | H | H | M+1=467g/モル C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₁ = 466.63 g/モル | 9.14 分 | 0.20 H ₂ Oとして 計算溶媒和物分子量 =471.13g/モル 計算値:C=76.48% H=7.32%N=12.01% 実測値:C=76.45% H=7.27%N=11.79% |
| <u>40c</u> | C | CF ₃ | CN | トリル | H | H | CH ₃ | H | H | M+1=534g/モル C ₃₂ H ₃₄ N ₃ O ₃ = 533.64 g/モル | 10.84 分 | 0.95 H ₂ O, 0.05 CH ₂ Cl ₂ として 計算溶媒和物分子量 =555.00g/モル 計算値:C=69.36% H=6.54%N=7.57% 実測値:C=69.36% H=6.52%N=7.24% |

| # | A | B | C | D | E | F | G | H | I | FABLRMS | HPLC R.T. | 元素分析 |
|---------------|---|---|----|-------------|---|---|---|---|---|--------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>40d</u> | C | H | CN | フェニル | H | H | H | H | H | M+1=438g/モル C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O= 437.5 g/モル | 9.06 分 | 0.15 H ₂ O として 計算溶媒和物分子量 =437.59g/モル 計算値:C=79.11% H=7.17%N=9.54% 実測値:C=79.05% H=7.12%N=9.46% |
| <u>40e(±)</u> | C | H | CN | シクロ ヘキシル | H | H | H | H | H | M+1=444g/モル C ₂₉ H ₃₇ N ₃ O= 443.64g/モル | 10.19 分 | 0.65 H ₂ O として 計算溶媒和物分子量 =455.35g/モル 計算値:C=76.50% H=8.48%N=9.23% 実測値:C=76.52% H=8.41%N=9.47% |

| # | A | B | C | D | E | F | G | H | I | FABLRMS | HPLC R.T. | 元素分析 |
|--------|---|---|----|-------------|---|---|---|---|---|----------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40f(+) | C | H | CN | シクロ ヘキシル | H | H | H | H | H | M+1=444g/モル C ₂₉ H ₃₇ N ₃ O=443.64g/モル | 10.19 分 | 0.75 H ₂ O として 計算溶媒和物分子量 =457.14g/モル 計算値:C=76.20% H=8.49%N=9.19% 実測値:C=76.25% H=8.17%N=9.11% |
| 40g(-) | C | H | CN | シクロ ヘキシル | H | H | H | H | H | M+1=444g/モル C ₂₉ H ₃₇ N ₃ O=443.64g/モル | 10.19 分 | 0.60 H ₂ O として 計算溶媒和物分子量 =454.45g/モル 計算値:C=76.65% H=8.47%N=9.25% 実測値:C=76.59% H=8.20%N=9.31% |

| # | A | B | C | D | E | F | G | H | I | FABLRMS | HPLC R.T. | 元素分析 |
|--------|---|---|----|-------------|---|---|---|---|---|----------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40h(+) | C | H | CN | シクロ ペンチル | H | H | H | H | H | M+1=430g/モル C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O=429.60g/モル | 9.19 分 | 0.25 H ₂ O として 計算溶媒和物分子量 =434.11g/モル 計算値:C=77.47% H=8.24%N=9.68% 実測値:C=77.45% H=8.08%N=9.88% |
| 40i(-) | C | H | CN | シクロ ペンチル | H | H | H | H | H | M+1=430g/モル C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O=429.60g/モル | 9.19 分 | 0.20 H ₂ O, 0.40 CH ₂ Cl ₂ として 計算溶媒和物分子量 =468.26g/モル 計算値:C=73.02% H=7.81%N=8.99% 実測値:C=73.01% H=7.62%N=9.18% |

| # | A | B | C | D | E | F | G | H | I | FABLRMS | HPLC R.T. | 元素分析 |
|--------|---|---|----|-------------|---|---|---|---|---|----------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40j(+) | C | H | CN | シクロ ペンチル | H | H | H | H | H | M+1=430g/モル C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O=429.60g/モル | 9.19 分 | 0.65 H ₂ O として 計算溶媒和物分子量 =468.26g/モル 計算値:C=76.21% H=8.29%N=9.52% 実測値:C=76.19% H=7.94%N=9.42% |
| 40k(±) | C | H | CN | イソ プロピル | H | H | H | H | H | M+1=404g/モル C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O=403.57g/モル | 8.93 分 | 計算値:C=77.38% H=8.24%N=10.41% 実測値:C=77.07% H=8.14%N=10.42% |

| # | A | B | C | D | E | F | G | H | I | FABLRMS | HPLC R.T. | 元素分析 |
|----------------------------|---|---|----|------------|---|---|---|---|---|----------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>401(-)</u> ⁸ | C | H | CN | イソ プロピル | H | H | H | H | H | M+1=404g/モル C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O=403.57g/モル | 8.93 分 | 0.35 H ₂ O, 0.15 CHCl ₃ として 計算溶媒和物分子量 =427.78g/モル 計算値:C=73.42% H=7.98%N=9.82% 実測値:C=73.35% H=7.94%N=10.07% |
| <u>401(+)</u> ⁸ | C | H | CN | イソ プロピル | H | H | H | H | H | M+1=404g/モル C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O=403.57g/モル | 8.93 分 | 0.60 H ₂ O として 計算溶媒和物分子量 =414.38g/モル 計算値:C=75.36% H=8.32%N=10.14% 実測値:C=75.33% H=7.93%N=10.27% |

| # | A | B | C | D | E | F | G | H | I | FABLRMS | HPLC R.T. | 元素分析 |
|----------------------|---|-----|----|------------|---|---|---|---|---|---------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40n(±) ⁹ | C | CH3 | CN | イソ プロピル | H | F | F | H | H | M+1=454g/モル C27H33N3 OF2·HCl= 490.04g/モル | 9.65 分 | 0.10 H2O, 0.25 CHCl3 として 計算溶媒和物分子量 = 521.69g/モル 計算値 :C=62.74% H=6.66%N=8.05% 実測値 :C=62.73% H=6.81%N=8.09% |
| 40n(-) ¹⁰ | C | CH3 | CN | イソ プロピル | H | F | F | H | H | M+1=454g/モル C27H33N3OF2= 454.58g/モル | 9.65 分 | 0.80 H2O, 0.50 EtOAc として 計算溶媒和物分子量 = 511.42g/モル 計算値 :C=68.03% H=7.60%N=8.21% 実測値 :C=68.11% H=7.26%N=8.19% |

| # | A | B | C | D | E | F | G | H | I | FABLRMS | HPLC R.T. | 元素分析 |
|------------------------|---|-----------------|----|------------|---|---|---|---|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40g(+) ^{9.10} | C | CH ₃ | CN | イソ プロピル | H | F | F | H | H | M+1=454g/モル C ₂₇ H ₃₃ N ₃ OF ₂ ·HCl= 490.04g/モル | 9.65 分 | 1.90 H ₂ O, 0.90 CHCl ₃ として 計算溶媒和物分子量 =631.70g/モル 計算値:C=53.05% H=6.18%N=6.65% 実測値:C=53.02% H=6.13%N=6.78% |
| 40g(±) | N | - | CN | イソ プロピル | H | F | F | H | H | M+1=441g/モル C ₂₅ H ₃₀ N ₄ OF ₂ = 440.54g/モル | 8.59 分 | 0.40 H ₂ O として 計算溶媒和物分子量 =447.74g/モル 計算値:C=67.06% H=6.93%N=12.51% 実測値:C=67.02% H=6.76%N=12.35% |

| # | A | B | C | D | E | F | G | H | I | FAB/MS | HPLC R.T. | 元素分析 |
|---------------------|---|-----------------|----|------------|---|---|---|---|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40r(±) ⁹ | C | OMe | CN | イソ プロピル | H | F | F | H | H | M+1=470g/モル C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₂ F ₂ •HCl=506.04g/モル | 9.60 分 | 0.35 H ₂ O として 計算溶媒和物分子量 =536.22g/モル 計算値:C=60.93% H=6.56%N=7.84% 実測値:C=60.91% H=6.59%N=7.96% |
| 40s(±) ⁹ | C | CH ₃ | CN | イソ プロピル | F | H | F | H | H | M+1=454g/モル C ₂₇ H ₃₃ N ₃ OF ₂ •HCl=490.04g/モル | 9.14 分 | 0.85 H ₂ O として 計算溶媒和物分子量 =505.35g/モル 計算値:C=64.17% H=7.12%N=8.32% 実測値:C=64.17% H=6.81%N=8.20% |

| # | A | B | C | CH ₃ | CN | イソ プロピル | E | F | G | H | F | H | I | FABLRMS | HPLC R.T. | 元素分析 |
|---------------------|---|-----------------|----|-----------------|----|------------|---|---|---|---|---|---|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40u(±) ⁹ | C | CH ₃ | CN | | | | H | F | H | F | H | H | | M+I=454g/モル C ₂₇ H ₃₃ N ₃ OF ₂ •HCl= 490.04g/モル | 9.31 分 | 0.80 EtOAc として 計算溶媒和物分子量 =560.52g/モル 計算値:C=64.77% H=7.08%N=7.27% 実測値:C=64.71% H=7.26%N=7.27% |
| 40u(±) ⁹ | C | CH ₃ | CN | | | | H | F | H | F | H | H | | M+I=436g/モル C ₂₇ H ₃₄ N ₃ OF•HCl= 472.05g/モル | 9.04 分 | 0.30 EtOAc として 計算溶媒和物分子量 =498.48g/モル 計算値:C=67.95% H=7.56%N=8.43% 実測値:C=67.97% H=7.65%N=8.34% |

| # | A | B | C | D | E | F | G | H | I | FABLRMS | HPLC R.T. | 元素分析 |
|---------------------|---|-----|----|------------|---|---|---|---|---|---------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40v(±) ⁹ | C | CH3 | CN | イソ プロピル | H | H | F | H | H | M+1=436g/モル C27H34N3 OF·HCl= 472.05g/モル | 9.43 分 | 0.95 H2O, 0.20 EtOAc として 計算溶媒和物分子量 =506.18g/モル 計算値:C=65.89% H=7.66%N=8.29% 実測値:C=65.87% H=7.35%N=8.32% |
| 40w(±) ⁹ | C | CH3 | CN | イソ プロピル | H | F | F | F | H | M+1=472g/モル C27H32N3 OF3·HCl= 508.03g/モル | 9.87 分 | 0.20 H2O, 0.65 CHCl3 として 計算溶媒和物分子量 =589.23g/モル 計算値:C=56.36% H=5.82%N=7.13% 実測値:C=56.31% H=5.86%N=7.14% |

| # | A | B | C | D | E | F | G | H | I | FABLRMS | HPLC R.T. | 元素分析 |
|----------------------|---|-----------------|----|------------|---|---|-----------------|---|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40x(-) ¹¹ | C | CH ₃ | CN | イソ プロピル | H | F | F | F | H | M+1=472g/モル C ₂₇ H ₃₂ N ₃ OF ₃ = 471.47g/モル | 9.87 分 | |
| 40x(+) ¹¹ | C | CH ₃ | CN | イソ プロピル | H | F | F | F | H | M+1=472g/モル C ₂₇ H ₃₂ N ₃ OF ₃ = 471.47g/モル | 9.87 分 | |
| 40x(+) ⁹ | C | CH ₃ | CN | イソ プロピル | H | H | CF ₃ | H | H | M+1=486g/モル C ₂₈ H ₃₄ N ₃ OF ₃ ·HCl= 521.24g/モル | 10.36 分 | 0.80 H ₂ O, 0.95 CH ₂ Cl ₂ として 計算溶媒和物分子量 =617.15g/モル 計算値 :C=56.34% H=6.13%N=6.81% 実測値:C=56.34% H=6.18%N=6.97% |

| # | A | B | C | D | E | F | G | H | I | FABLRMS | HPLC R.T. | 元素分析 |
|------------------------------|---|-----------------|----|------------|---|-----|-----|---|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>40aa</u> (±) ⁹ | C | CH ₃ | CN | イソ プロピル | H | H | Cl | H | H | M+1=452g/モル C ₂₇ H ₃₃ N ₃ OCl•2HCl= 523.96g/モル | 9.92 分 | 0.05 H ₂ O, 0.55 CHCl ₃ として 計算溶媒和物分子量 =581.53g/モル 計算値:C=55.94% H=6.25%N=7.10% 実測値:C=55.93% H=6.31%N=6.91% |
| <u>40bb</u> (±) ⁹ | C | CH ₃ | CN | イソ プロピル | H | OMe | OMe | H | H | M+1=478g/モル C ₂₉ H ₃₉ N ₃ O ₃ •HCl= 514.31g/モル | 8.58 分 | ヘキサン, 1.0 EtOAc として 計算溶媒和物分子量 = 686.39g/モル 計算値:C=68.25% H=8.81%N=6.12% 実測値:C=68.18% H=8.66%N=6.15% |

| # | A | B | C | D | E | F | G | H | I | FABLRMS | HPLC R.T. | 元素分析 |
|----------------------|---|-----------------|----|------------|---|----------------------|----|---|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40cc(±) ⁹ | C | CH ₃ | CN | イソ プロピル | H | Me | Me | H | H | M+1=446g/モル C ₂₉ H ₂₉ N ₃ O•HCl= 482.12g/モル | 10.01 分 | 0.20 H ₂ O, 0.90 EtOH として 計算溶媒和物分子量 =527.18g/モル 計算値:C=70.17% H=8.76%N=7.97% 実測値:C=70.17% H=8.78%N=7.60% |
| 40dd(±) ⁹ | C | CH ₃ | CN | イソ プロピル | H | -OCH ₂ O- | | H | H | M+1=462g/モル C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O ₃ •HCl= 498.08g/モル | 8.85 分 | 0.55 H ₂ O, 0.20 CHCl ₃ として 計算溶媒和物分子量 =531.85g/モル 計算値:C=63.52% H=7.29%N=8.44% 実測値:C=63.71% H=7.07%N=7.89% |

| # | A | B | C | D | E | F | G | H | I | FABLRMS | HPLC R.T. | 元素分析 |
|------------------------------|---|-----------------|----|------------------------------------|---|-----------------|-----------------|-----------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>40ee</u> (±) ⁹ | C | CH ₃ | CN | H | H | F | F | F | H | M+I=430g/モル C ₂₇ H ₂₆ N ₃ OF ₃ .HCl= 465.91g/ モル | 8.41 分 | ヘキサン, 1.0 0.60 H ₂ O として 計算溶媒和物分子量 =465.95g/ モル 計算値:C=64.01% H=7.56%N=7.46% 実測値:C=64.01% H=6.93%N=6.46% |
| <u>40fp</u> | C | CH ₃ | CN | -CH ₂ CH ₂ - | H | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | H | M+I=430g/モル C ₂₈ H ₂₅ N ₃ O•HCl= 466.07g/ モル | 9.18 分 | 0.75 H ₂ O として 計算溶媒和物分子量 =479.58g/ モル 計算値:C=70.13% H=7.88%N=8.76% 実測値:C=70.17% H=7.82%N=8.68% |

| # | A | B | C | D | E | F | G | H | I | FABLRMS | HPLC R.T. | 元素分析 |
|-------------------|---|-----------------|----|------------------------------------|---|---|---|---|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40gg ⁹ | C | CH ₃ | CN | -CH ₂ CH ₂ - | H | F | F | H | H | M+I=438g/モル C ₂₆ H ₂₉ N ₃ OF ₂ •HCl= 474.00g/モル | 9.03 分 | 0.75 H ₂ O として 計算溶媒和物分子量 =487.51g/モル 計算値:C=64.06% H=6.51%N=8.63% 実測値:C=64.05% H=6.45%N=8.35% |
| 40hh ⁹ | N | - | H | イソ プロピル | H | F | F | H | H | M+I=488.45g/モル C ₂₄ H ₃₁ N ₃ OF ₂ •2HCl= 488.45g/モル | 6.95 分 | 0.95 H ₂ O, 0.50 CHCl ₃ として 計算溶媒和物分子量 =565.25g/モル 計算値:C=52.06% H=6.31%N=7.43% 実測値:C=52.08% H=6.57%N=7.50% |

| # | A | B | C | D | E | F | G | H | I | FABLRMS | HPLC R.T. | 元素分析 |
|--------------------------|---|-----------------|----|--------------------|---|---|-----------------|---|---|---------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>40ii</u> | C | CH ₃ | CN | イソ プロピル | H | H | CH ₃ | H | H | | 9.66 分 | 0.85 H ₂ O として 計算溶媒和物分子量 =483.4g/ モル 計算値 :C=69.57% H=8.28%N=8.69% 実測値 :C=69.52% H=8.04%N=8.92% |
| <u>40ii</u> ⁹ | N | - | H | p-トリル | H | H | CH ₃ | H | H | | 7.54 分 | |
| <u>40k</u> ⁹ | C | CH ₃ | CN | N(Me) ₂ | H | H | F | H | H | | 6.67 分 | 1.6 H ₂ O 及び 0.85 C ₆ H ₆ として 計算溶媒和物分子量 =641.182g/ モル 計算値 :C=58.25% H=6.96%N=8.74% 実測値 :C=58.21% H=6.57%N=8.53% |

| # | A | B | C | D | E | F | G | H | I | FABLRMS | HPLC R.T. | 元素分析 |
|-------|---|-----------------|----|-------------|---|---|----|---|---|---------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40119 | C | H | H | イソ プロピル | H | F | F | H | H | | 9.69 分 | 1.0 HCl 及び 0.2 CHCl ₃ として 計算溶媒和物分子量 =451.00g/モル 計算値 :C=63.74% H=7.05%N=5.90% 実測値 :C=63.45% H=7.16%N=6.03% |
| 40mm9 | C | CH ₃ | CN | シクロ プロピル | H | H | Cl | H | H | | 9.30 分 | 1.15 H ₂ O 及び 1.0 HCl として 計算溶媒和物分子量 =507.206g/モル 計算値 :C=63.93% H=7.02%N=8.29% 実測値 :C=63.88% H=7.07%N=8.30% |

| # | A | B | C | D | E | F | G | H | I | FABLRMS | HPLC R.T. | 元素分析 |
|-------------------|---|-----------------|----|-------------|---|---|---|---|---|---------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40mm ⁹ | C | CH ₃ | CN | シクロ プロピル | H | F | F | F | H | H | 9.18 分 | 0.95 EtOAc 及び 1.0 HCl として 計算溶媒和物分子量 =571.726/モル 計算値 : C=64.70% H=6.98% N=7.35% 実測値 : C=64.62% H=6.90% N=7.71% |

⁴ Me OH中ジチオトレイトールとジチオエルトリトールの3 : 1混合物。

⁵ Vydac; C18; 直径=4.6mm; 長さ=15cm; グラジエント=CH₃CN [0.1%TFA] - H₂O [0.1%TFA], 5%-95%, 95%-5%, (20分), 流速1.5mL/分; 焦点=215nm。

⁶ Welk-O (S, S) 分取カラム; 直径=250mm, 長さ=10cm, アイソクラティック40%ヘキサン [0.02%TFA], 40%塩化n-ブチル [0.02%TFA], 20%EtOH [0.02%TFA], 流速2.0mL/分, 焦点=250nmを用いるHPLCで分離。

⁷ Welk-O (S, S) 分取カラム; 直径=250mm, 長さ=10cm, アイソクラティック35%ヘキサン [0.20%TFA], 35%塩化n-ブチル [0.20%TFA], 30%EtOH [0.20%TFA], 流速2.0mL/分, 焦点=250nmを用いるHPLCで分離。

⁸ Welk-O (R, R) 分取カラム; 直径=250mm, 長さ=10cm, アイソクラティック95%塩化n-ブチル, 5%MeOH [0.02%HOAc, 0.02%NH₄OH],

流速2.0mL/分, 焦点=250nmを用いるHPLCで分離。

⁹ 遊離塩基にHCl-EtOAc (過剰) 溶液を添加してHCl塩を製造した。得られた混合液を室温で1時間反応させた。EtOAcを真空除去して、塩酸塩を白色固体として得た。

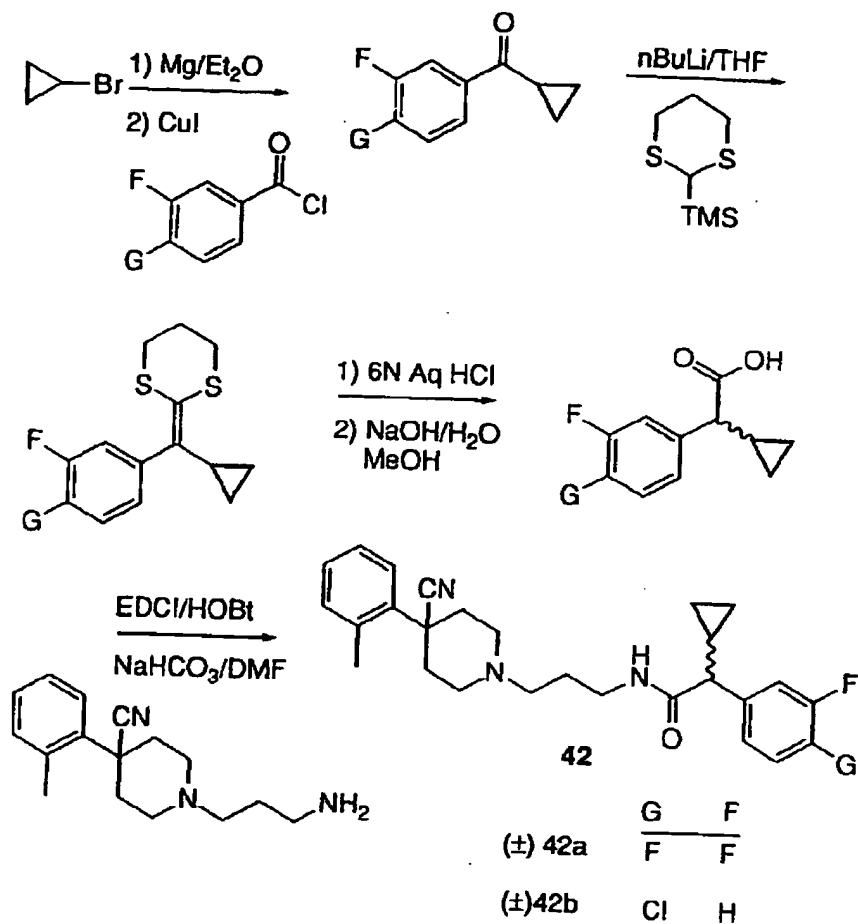
¹⁰ Welk-O (S, S) 分取カラム; 直径=250mm, 長さ=10cm, アイソクラティック50%ヘキサン, 50%EtOH [0.02%HOAc, 0.02%NH₄OH], 流速2.0mL/分, 焦点=225nmと212nmを用いるHPLCで分離。

¹¹ Chiracel O. D. 分取カラム; 直径=250mm, 長さ=10cm, アイソクラティック85%ヘキサン [0.1%TFA, 0.01%ジエチルアミン], 15%EtOH [0.1%TFA, 0.01%ジエチルアミン], 流速4.0mL/分, 焦点=250nmによって分離。

更に、化合物42~46を、スキーム3~5及びそれに続く説明に従って製造

した。

スキーム 3



2種の必要なシクロプロピルフェニル酢酸は、市販の出発物質から3工程で製造した。最初に、シクロプロピルマグネシウムブロミドとヨウ化銅(Ⅰ)の反応から得られたシクロプロピル第二銅塩と置換塩化ベンゾイルの反応によって、良好な収率でシクロプロピルフェニルケトンを得た。ケトンの、2-トリメチルシリル1, 3-ジチアンから生じたカルパニオンによる改変Petersonオレフィン化により、良好な収率でビスチオケトンアセタールが得られた。これらの中間体を加水分解し、所望のシクロプロピルフェニル酢酸を得た。酸を、EDCI/HO

Bt/NaHCO₃/DMFを用いて第1級アミンと結合させた。

(±) 42b: ¹H NMRは化学構造と一致する。HPLC分析 Vydac ; C18 ; 直径=4.6mm ; 長さ=15cm ; グラジエント=CH₃CN [0.1%TFA] -H₂O [0.1%TFA] , 5%-95% , 95%-5% (20分) , 流速1.5mL/分 ; 焦点=215nm、RT=9.30分。

分析 溶媒和物分子量507.206 1.0HCl及び1.15H₂O

計算値C:63.93% H:7.02% N:8.29%

実測値C:63.88% H:7.07% N:8.30%

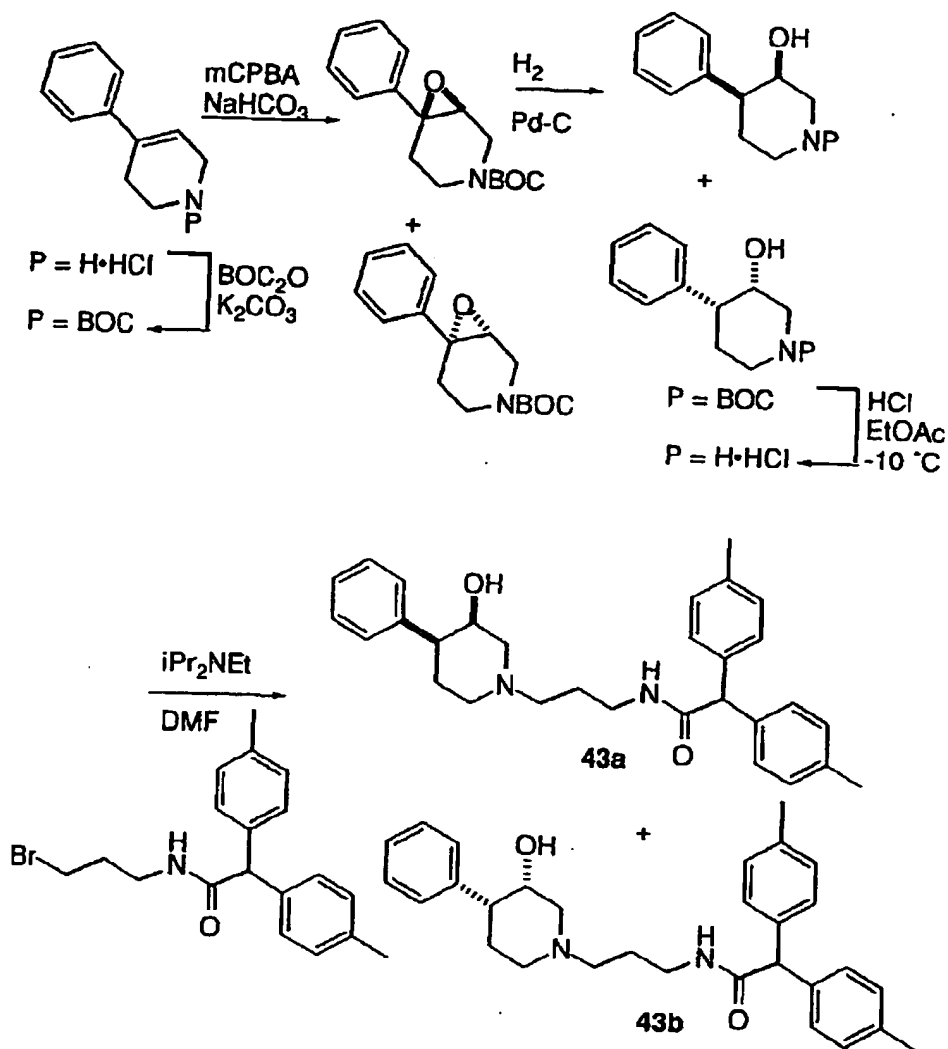
(±) 42a: ¹H NMRは化学構造と一致する。HPLC分析 Vydac ; C18 ; 直径=4.6mm ; 長さ=15cm ; グラジエント=CH₃CN [0.1%TFA] -H₂O [0.1%TFA] , 5%-95% , 95%-5% (20分) , 流速1.5mL/分 ; 焦点=215nm、RT=9.18分。

分析 溶媒和物分子量571.727 1.0HCl及び0.95EtOAc

計算値C:64.70% H:6.98% N:7.35%

実測値C:64.62% H:6.90% N:7.71%。

スキーム 4



NBOC保護4-フェニル1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンのmCPBAによる酸化で、良好な収率でラセミアポキシドを得た。水素化して、(±)シス3-ヒドロキシ4-フェニルピペリジンを得て、それを、 -10°C でHCl/EtOAcで注意深く脱保護した。得られたアミンを、適切な臭化脂肪族化合物でアルキル化し、所望の第3級アミンを得た。

(±) 43: ^1H NMRは化学構造に一致する。HPLC分析 Vydac; C18; 直径=4.6 mm; 長さ=15 cm; グラジエント= CH_3CN [0.

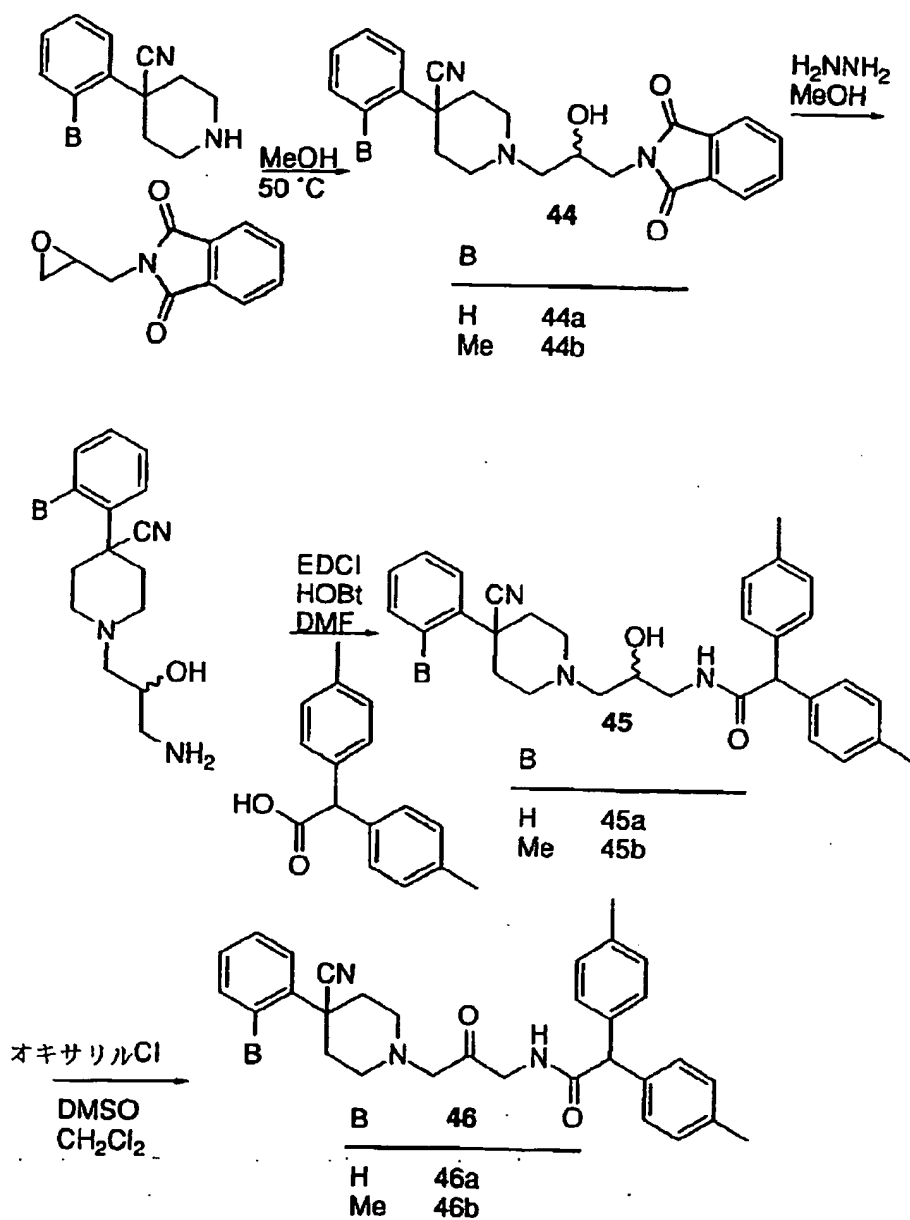
1% TFA] -H₂O [0. 1% TFA] , 5%—95%, 95%—5% (20分) , 流速1. 5 mL/分; 焦点=215 nm、RT=9. 95分。

分析 溶媒和物分子量486. 476 0. 26 CHCl₃

計算値C: 64. 70% H: 6. 98% N: 7. 35%

実測値C: 64. 62% H: 6. 90% N: 7. 71%。

スキーム 5



4-シアノ-4-アリアルピペリジンの2, 3-エポキシ-1-フタルイミドとの反応により、2-ヒドロキシアミンを得、それを脱保護し、アシル化して45a及び45bを得た。ヒドロキシ基をSwern酸化して、対応するケトン46a及び46bを得た。

(±) 44a: ^1H NMRは化学構造に一致する。HPLC分析 Vydac ; C18 ; 直径=4.6mm ; 長さ=15cm ; グラジエント=CH₃CN [0.1%TFA] -H₂O [0.1%TFA] , 5%-95% , 95%-5% (20分) , 流速1.5mL/分 ; 焦点=215nm、RT=7.12分。

分析 溶媒和物分子量395.764 0.35H₂O

計算値 C:69.80% H:6.04% N:10.62%

実測値 C:70.08% H:6.04% N:10.22%。

(±) 44b: ^1H NMRは化学構造に一致する。HPLC分析 Vydac ; C18 ; 直径=4.6mm ; 長さ=15cm ; グラジエント=CH₃CN [0.1%TFA] -H₂O [0.1%TFA] , 5%-95% , 95%-5% (20分) , 流速1.5mL/分 ; 焦点=215nm、RT=7.51分。

分析 溶媒和物分子量455.449 0.3Et₂O及び0.35CH₂Cl₂

計算値 C:67.37% H:6.35% N:9.23%

実測値 C:67.05% H:5.97% N:9.54%。

(±) 45a: ^1H NMRは化学構造に一致する。HPLC分析 Vydac ; C18 ; 直径=4.6mm ; 長さ=15cm ; グラジエント=CH₃CN [0.1%TFA] -H₂O [0.1%TFA] , 5%-95% , 95%-5% (20分) , 流速1.5mL/分 ; 焦点=215nm、RT=9.71分。

分析 溶媒和物分子量498.757 0.95H₂O

計算値 C:74.65% H:7.46% N:8.43%

実測値 C:74.62% H:7.07% N:8.30%。

(±) 45b: ^1H NMRは化学構造に一致する。HPLC分析 Vydac ; C18 ; 直径=4.6mm ; 長さ=15cm ; グラジエント=CH₃CN [0.1%TFA] -H₂O [0.1%TFA] , 5%-95% , 95%-5% (20分) , 流速1.5mL/分 ; 焦点=215nm、RT=10.15分。

分析 溶媒和物分子量543.788 0.25DMF及び0.25CHCl₃

計算値 C:72.88% H:7.23% N:8.37%

実測値 C: 72.86% H: 7.11% N: 8.25%。

(±) 46a: ^1H NMRは化学構造に一致する。HPLC分析 Vydac ; C18 ; 直径=4.6mm ; 長さ=15cm ; グラジエント=CH₃CN [0.1%TFA] -H₂O [0.1%TFA] , 5%-95% , 95%-5% (20分) , 流速1.5mL/分 ; 焦点=215nm、RT=10.13分。

分析 溶媒和物分子量 494.039 0.8H₂O

計算値 C: 75.36% H: 7.06% N: 8.51%

実測値 C: 75.37% H: 6.78% N: 8.24%。

(±) 46b: ^1H NMRは化学構造に一致する。HPLC分析 Vydac ; C18 ; 直径=4.6mm ; 長さ=15cm ; グラジエント=CH₃CN [0.1%TFA] -H₂O [0.1%TFA] , 5%-95% , 95%-5% (20分) , 流速1.5mL/分 ; 焦点=215nm、RT=10.40分。

分析 溶媒和物分子量 535.435 0.35CHCl₃

計算値 C: 72.56% H: 6.65% N: 7.85%

実測値 C: 72.65% H: 6.76% N: 8.03%。

実施例45

経口用組成物の特定具体例として、実施例12に記載の化合物100mgを十分に細分した乳糖と一緒に処方して、合計量580~590mgを得、サイズOの硬ゲルカプセルに充填する。

実施例46

スクリーニングアッセイ: アルファ1aアドレナリンレセプター結合

安定的にトランスフェクトされたヒトα1a細胞株(ATCC CRL 11140)から調製した膜を用い、ヒトアルファ1aアドレナリンレセプターに結合する化合物を同定した。これらの競合結合反応液(総容量=200μL)は、50mM Tris-HCl pH7.4、5mM EDTA、150mM NaCl、100pM [^{125}I]-HEAT、α1a細胞株から調製した膜、及び異なる量の非標識リガンドを含んでいた。

反応液を、室温で1時間振蕩しながらインキュベートした。Inotec 96穴細胞収集器を用いワットマンGF/Cガラスファイバーフィルターで、反応液を濾過した。フィルターを、氷冷緩衝液で3回洗浄し、結合した放射活性を測定した(Ki)。本発明の代表的化合物は、50 nM以下のKi値を有することが判明した。

実施例 4 7

選択的結合アッセイ

安定的にトランスフェクトされたヒト $\alpha 1 d$ 及び $\alpha 1 b$ 細胞株(それぞれATCC CRL 11138及びCRL 11139)から調製した膜を用い、ヒトアルファ1 α アドレナリンレセプターに選択的に結合する化合物を同定した。これらの競合結合反応液(総容量=200 μ L)は、50mM Tris-HCl pH7.4、5mM EDTA、150mM NaCl、100 pM [125 I]-HEAT、各アルファ1サブタイプ発現プラスミドでトランスフェクトされた細胞株から調製した膜、及び異なる量の非標識リガンドを含んでいた。反応液を、室温で1時間振蕩しながらインキュベートした。Inotec 96穴細胞収集器を用いワットマンGF/Cガラスファイバー

フィルターで、反応液を濾過した。フィルターを、氷冷緩衝液で3回洗浄し、結合した放射活性を測定した(Ki)。

実施例 4 8

典型的逆スクリーン

1. アッセイ標題: ドーパミンD2、D3、D4インビトロスクリーン

アッセイの目的

このアッセイの目的は、ヒトドーパミンレセプターD2、D3又はD4を発現している細胞への[3H]スπιペロンの結合に特異的に影響を与える物質を除去することである。

方法:

VanTolら、Nature (Vol 350)Pg610-613の方法を改変した。

クローン化細胞株で安定に発現させた特異的ドーパミンレセプターサブタイプ

を含む凍結ペレットを、溶解緩衝液（10mM Tris-HCl/5mM Mg, pH7.4）2mL中で溶解させる。これらの膜を遠心した後（24,450rpmで15分）、得られた膜をEDTA、MgCl₂、KCl、NaCl、CaCl₂及びアスコルベートを含む50mM Tris-HCl pH7.4に再懸濁させ、1mg/mLの

懸濁液を得る。0.2nM [3H] -スビペロンを含む総容量500μL中に膜50～75μgを添加することによってアッセイを開始する。非特異的結合は、10μMアボモルフィンを用いて決定する。室温で2時間インキュベートした後、50mM Tris-HCl pH7.4を用い、0.3%PEI中に予め浸したGF/Bフィルター上での急速濾過により、アッセイを停止する。

2. アッセイ標題：セロトニン5HT1a

アッセイの目的

このアッセイの目的は、クローン化ヒト5HT1aレセプターへの結合に特異的に影響を与える物質を除去することである。

方法：

Schelegel 及び Peroutka、Biochemical Pharmacology 35:1943-1949(1986)に記載の方法を改変した。

クローン化ヒト5HT1aレセプターを発現している哺乳動物細胞を、氷冷5mM Tris-HCl、2mM EDTA（pH7.4）中に溶解させ、ポリトロンホモグナイザーでホモグナイズする。ホモグネートを1000×gで30分間再度遠心し、次に上清を38,000×gで30分間遠心する。結

合アッセイ液は、50mM Tris-HCl中0.25nM [3H] 8-OH-DPAT（8-ヒドロキシ-2-ジプロピルアミノ-1,2,3-テトラヒドロナフタレン）、4mM CaCl₂及び1mg/mLアスコルベート酸を含んでいた。非特異的結合を、10μMプロプラノロールを用いて決定する。室温で1時間インキュベート後、GF/Cフィルター上での急速濾過により、アッセイを停止する。

実施例 4 9

典型的機能アッセイ

ヒトアルファ1 α アドレナリンレセプターに対する化合物の特異性を確認し、化合物の生物活性を決定するために、以下の機能試験を行う。

1. インビトロでのラット、イヌ、及びヒト前立腺及びイヌ尿道

体重250～400 gのTaconic Farms Sprague-Dawleyオスラットを、麻酔下（メトヘキタール：50 mg/kg, i.p. 頸部脱臼により殺す。下腹部を切開し、前立腺腹葉を除去する。雑種イヌから採取した各前立腺を、尿道開口部にそって縦に6～8切片に切り、必要ならば使用前に氷冷した酸素化クレブス

液中で保存する。前立腺に近いイヌ尿道を、約5 mmの環に切断し、次に環状筋肉の収縮性測定のために切開する。前立腺肥大の経尿道手術からのヒト前立腺切片も、必要ならば氷冷クレブス液中で一晩保存する。

37℃に温めた酸素化クレブス液 [NaCl, 118 mM; KCl, 4.7 mM; CaCl₂, 2.5 mM; KH₂PO₄, 1.2 mM; MgSO₄, 1.2 mM; NaHCO₃, 2.0 mM; デキストロース, 11 mM] を含むペトリ皿に組織を入れる。過剰の脂質物質と結合組織を注意深く除去する。組織セグメントを、4-0手術用絹糸を用いガラス組織ホルダーに結合させ、5% CO₂/95% O₂を通気した37℃のクレブス緩衝液を含む5 mLの覆い付組織浴に入れる。組織をStatham-Gouldフォーストランスジューサーに連結する。張力1 g（ラット、ヒト）又は1.5 g（イヌ）を付加し、組織を1時間平衡化させる。収縮を、Hewlett-Packard 7700 シリーズストリップチャートレコーダーで記録する。

3 μ M（ラット）、10 μ M（イヌ）及び20 pM（ヒト）のフェニルエフリンの第1回の単一投与後、アゴニストに対する累積的濃度応答曲線を作製する。組織を1時間中に10分毎

に洗浄する。ビヒクル又はアンタゴニストを浴に加え、1時間インキュベートし、次に別の、上記アゴニストに対する累積的濃度応答曲線を作製する。

EC₅₀値を、GraphPad Inplotソフトウェアを用いて各群で計算する。3個以

上の濃度を試験したときに、 pA_2 ($-\log K_b$) 値をSchildプロットから得た。3個未満の濃度のアンタゴニストを試験したとき、式 $K_b = [B] / (x - 1)$ (x は、アンタゴニストの存在下及び不存在下でのアゴニストの EC_{50} の比であり、 $[B]$ はアンタゴニスト濃度である) に基づき K_b 値を計算した。

2. 麻酔イヌの尿道内圧力の測定

目的：前立腺肥大症は、尿流量を減少させるが、それは、前立腺肥大による前立腺尿道の受動的物理的障害及び前立腺収縮による能動的障害によって生じうる。ブラゾシンやテラゾシンなどのアルファアドレナリンレセプターアンタゴニストは能動的な前立腺収縮を防止し、尿流量を改善し、男性の症状を軽減させる。しかし、これらは、血管への影響をも示す非選択的アルファ-1レセプターアンタゴニストである。本発明者らは、ヒト前立腺における主要サブタイプとしてアルファ-1aレセプタ

ーサブタイプを同定したので、尿管構造における付随変化なしに前立腺収縮を抑制するためにこのレセプターを特異的に標的とすることが現在可能となった。以下のモデルを用い、選択的アルファアドレナリンレセプターアンタゴニストの効果と能力を評価するために、麻酔イヌでの尿道内圧力及び動脈圧におけるアドレナリン媒介変化を測定する。ゴールは、1) 前立腺/尿道収縮及び血管応答に関与するアルファ-1レセプターサブタイプの同定、及び2) このモデルを用い、新規選択的アルファアドレナリンアンタゴニストを評価することである。新規及び標準的アルファアドレナリンアンタゴニストをこの方法で評価しうる。

方法：オスの雑種イヌ (7~12 kg) をこの研究に用いる。イヌをベントバルビタールナトリウム (35 mg/kg, i. v. プラス 4 mg/kg/時間 i. v. 点滴) で麻酔する。気管内チューブを挿入し、Harvard instruments positive displacement 大動物換気装置を用いて室内空気を動物に通気する。動脈圧の測定と薬剤の投与のためにそれぞれ大腿動脈を介し大動脈に、及び大腿静脈を介し大静脈にカテーテル (PE 240 又は 260、2本のカテーテルを各静脈に1本ずつ) を

挿入する。ペニスの側面約1/2インチの恥骨上部切開をし、尿管、膀胱及び尿道を露出させる。尿が自由にピーカーに流れるように、尿管を連結し、カニユーレを挿入する。膀胱の円蓋をひっこめさせ、近位及び遠位尿道の切開を容易にする。腹部中心のテープを膀胱頸部での尿道の下に通し、別の腹部中心のテープを前立腺から約1~2cm離れた遠位尿道の下に置く。膀胱を切開し、Millar ミクロチップ圧力トランスジューサーを尿道内に入れる。膀胱切開を2-0又は3-0絹糸で縫合し（財布のひも状縫合）、トランスジューサーを支える。トランスジューサーのチップを前立腺尿道に入れ、Millarカテーテルの位置を、前立腺を穏やかに握って、尿道圧力における大きな変化に注意して確かめる。

アルファ-1アドレナリンアンタゴニストであるフェニルエフリンを投与し（0.1-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i v ; 0.05 mL/kg 容量）、尿道内圧力と動脈圧の変化のための投与量応答曲線を作製する。アルファアドレナリンアンタゴニスト（又はビヒクル）の投与量を増加させて投与した後、動脈圧と尿道内圧力へのフェニルエフリンの効果を再評価する。4種又は5種のフェニルエフリン投与量応答曲線を各動物で作製する（対照

一つ、アンタゴニスト又はビヒクルの3種又は4種の投与）。動脈圧と尿道内圧力におけるフェニルエフリン誘導変化における関連アンタゴニスト効果をSchild分析で測定する。平均曲線の一群は、曲線間で一定である、傾き、最小応答及び最大応答を束縛する4種のパラメーターのロジスティック式に同時に合致する（ALLFITソフトウェアパッケージを使用する）。アンタゴニスト投与量の投与量比（対照の投与量-応答曲線の右方シフト）は、それぞれの曲線のED₅₀の比から計算する。次に、これらの投与量-比を用いてSchildプロットを作製し、K_b（ $\mu\text{g}/\text{kg}$, i vとして表示）を決定する。K_b（フェニルエフリン投与量-応答曲線の2倍右方シフトを引起すアンタゴニストの投与量）を用い、尿道内圧力と動脈圧へのフェニルエフリン応答の阻害におけるアンタゴニストの相対的効力を比較する。相対的選択性は、動脈圧と尿道内圧力K_bの比として計算する。ベースラインの動脈圧におけるアルファ-1アンタゴニストの効果も監視する。動脈圧と尿道内圧力における変化でのアンタゴニストの相対的効力の比較に

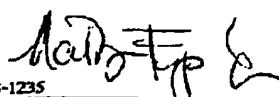
より、尿道内圧力が増加するのに関与するアルファレセプターサブタイプが全身的脈管構造にも存在するかどうかについての洞察ができる。こ

の方法により、脈管構造に全く活性を有せずにフェニルエフリンに対する尿道内圧力の増加を防止するアルファ 1 a アドレナリンレセプターアンタゴニストの選択性を確認できる。

上記明細書は本発明の原理を教示し、実施例は例示のために記載したが、本発明の実施は、通常の変化、適応及び／又は改変の全てを包含し、以下の請求の範囲及びそれらの均等物の範囲内であることが理解されよう。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US96/09425

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) : A61K 31/445; C07D 211/28 US CL : Please See Extra Sheet. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/316, 318, 326, 327, 331; 546/194, 205, 206, 213, 214, 215, 221 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) APS, CAS ONLINE, REGISTRY, CAPLUS, WRDS | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | GB 1,166,364 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 08 October 1969 (08.10.69), see lines 17-34 of page 1 and examples 45 and 47-49 of page 7. | 1-4, 9, and 29 |
| Y | GB 1,206,487 A (BEECHAM GROUP LIMITED) 23 September 1970 (23.09.70), see line 13 of page 1 to line 48 of page 2 and examples 34, 35, 47, and 48. | 1-4, 9, and 29 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 20 AUGUST 1996 | | Date of mailing of the international search report 25 SEP 1996 |
| Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230 | | Authorized officer GARTH M. DAHLEN  Telephone No. (703) 308-1235 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US96/09425

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Please See Extra Sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
5-8 & 1-4, 9-29 (in part)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet(1))(July 1992)*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US96/09425

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

US CL :

514/316, 318, 326, 327, 331; 546/194, 205, 206, 213, 214, 215, 221

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION WAS LACKING

This ISA found multiple inventions as follows:

According to 37 CFR 1.475(b)(2), an application will be considered to have unity of invention if the claims are drawn to "a product, and a process of use of said product." The instant application contains more than one group of products due to the absence of a corresponding special technical feature.

■ Group I - claims 5-8 and 1-4, 9-29 (in part) drawn to compounds etc., wherein V = C and Y = O or S, classified in Class 514, subclasses 316, 318, 326, 327, and 331, Class 546, subclasses 194, 205, 206, 213, 214, 215, and 221.

■ Group II - claims 1-4, 9-29 (in part) drawn to compounds etc., wherein V = C and Y = N, classified in Class 514, subclasses 316, 318, 326, 327, and 331, Class 546, subclasses 194, 205, 206, 213, 214, 215, and 218.

■ Group III - claims 1-4, 9-29 (in part) drawn to compounds etc., wherein V = N and Y = O or S, classified in Class 514, subclasses 252 and 255, Class 544, subclasses 360, 379, 384, and 393.

■ Group IV - claims 1-4, 9-29 (in part) drawn to compounds etc., wherein V = N and Y = N, classified in Class 514, subclasses 252 and 255, Class 544, subclasses 360, 379, 384, and 395.

■ Group V - drawn to the intermediate compounds of claim 30, classified in Class 546, subclasses 215 and 221.

This application lacks unity of invention. An application may be considered to have unity of invention only when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. The expression "special technical features" is defined in rule 13.2 as meaning those technical features that define a contribution which each of the inventions, is considered as a whole, makes over the prior art. It is considered that the instant common core of N-C-C-Ph is insufficient to be defined as a corresponding special technical feature in view of the literature cited in the search report which teach the instant compounds lack novelty (and hence a special technical feature) and have varied utilities; therefore, the application lacks unity of invention.

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN

(72)発明者 ボツク, マーク・ジー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

(72)発明者 フレイデインジャー, ロジャー・エム

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

(72)発明者 ポンティチエロ, ローズ・アン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

(72)発明者 ニュートン, ランドール・シー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

